

DARSTELLUNG UND REAKTIONEN VON KETIMIN-ACETALEN UND ENIMINEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

AXEL INGENDOH

aus Büderich bei Wesel

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg

DARSTELLUNG UND REAKTIONEN VON KETIMIN-ACETALEN UND ENIMINEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

AXEL INGENDOH

aus Büderich bei Wesel

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg



Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am:

14. 12. 1977

Tag der mündlichen Prüfung:

14. 12. 1977

Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. H. Böh

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. K. Hartke

Prof. Dr. R. Hoffma

Die vorliegende Arbeit entstand am
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Philipps-
Universität auf Anregung und unter
Leitung von

Herrn Prof. Dr. Dr. H. Böhme.

Für seine großzügige Unterstützung
und seinen stets hilfreichen Rat
möchte ich Herrn Professor Böhme
an dieser Stelle herzlich danken.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

1.	KETIMIN-ACETALE	1
1.1	EINLEITUNG	1
1.2	KETIMIN-N, O-ACETALE	5
1.2.1	Synthese	5
1.2.2	Hydrolyse, Protonierung und Methylierung	7
1.3	KETIMIN-N, N-ACETALE	11
1.3.1	Synthese mit Chlormethylaminen	11
1.3.2	MANNICH-Kondensation	13
1.3.3	Ein 1, 3, 2H-Benzoxazin als Nebenprodukt	15
1.3.4	Zum Ablauf der MANNICH-Kondensation	17
1.3.5	N-Diphenylmethylen-aminomethanol	18
1.3.6	Hydrolyse, Protonierung und Methylierung	21
1.4	KETIMIN-N, S-ACETALE (Syntheseversuch)	24
1.4.1	Reaktion mit Chlormethyl-methylsulfid	24
1.4.2	Deprotonierung von Chlormethyl-methylsulfid	25
1.5	N, O- UND N, N-ACETALE SUBSTITUIERTER DIPHENYLKETIMINE	26
1.5.1	Darstellung und Stereochemie der N, O-Acetale	26
1.5.2	Darstellung und Stereochemie der N, N-Acetale	31
1.5.3	Stereochemie der Acetale des 2-Methyl-diphenylketimins	32
1.6	REAKTION VON SÄURECHLORIDEN MIT KETIMIN-ACETALEN	39
1.6.1	Versuche zur Umwandlung von N-Diphenyl- methylen-aminomethanol <u>24</u> in die Chlor- methylverbindung <u>39</u>	39
1.6.2	Ketimin-N, O -acetalspaltungen	41
1.6.3	Ketimin-N, N -acetalspaltung (Aminalspaltung)	43
1.6.4	Diskussion der Spaltungsrichtung unsym- metrischer Aminale	46

1.6.5	Acylspaltung eines Formamid-aminals	51
1.6.6	Reaktionen des N-Chlormethyl-N-methyl- formamids <u>42</u>	56
1.7	BIS-KETIMIN-N,N-ACETALE (IMINALE)	59
1.7.1	Syntheseversuche	59
1.7.2	Zum Reaktionsablauf	63
1.7.3	Iminale aus aromatischen Aldehyden	65
1.8	DIPHENYLKETIMIN ALS SEKUNDÄRES AMIN	67
1.8.1	Analogiebetrachtung und Zusammenfassung	67
1.8.2	Iminoalkylierung	67
1.9	IMINOALKYLIERUNGEN	69
1.9.1	Merkaptane als Substrat	69
1.9.2	Zum Reaktionsablauf	70
1.9.3	Protonierung und Alkylierung von Ketimin-N,S -acetalen	72
1.9.4	Versuche zur Iminoalkylierung CH-azider Verbindungen	73
1.9.5	Iminoalkylierungen über das quartäre Ammonium-jodid <u>9a</u> des Ketimin-N,N- acetals <u>9</u>	74
2.	ENIMINE UND DEREN REAKTIONEN	76
2.1	EINLEITUNG	76
2.2	KONDENSATION VON DIPHENYLKETIMIN MIT ENOLISIERBAREN KETONEN	80
2.2.1	Syntheseversuche	80
2.2.2	Diskussion	80
2.3	ENIMINO-CARBONESTER	82
2.3.1	Addition von Diphenylketimin an aktivierte Acetylene	82
2.3.2	Konfigurationszuordnung	83
2.3.3	Isomerisierungen	85

2.4	DARSTELLUNG EINES DIPHENYL-ENIMINS	87
2.4.1	Planung der Synthese	87
2.4.2	Durchführung und Optimierung	89
2.5.	AUSWEITUNG DER ENIMINSYNTHESE	93
2.5.1	Kondensation von N,N-Dialkyl-ethylen- diaminen mit Aldehyden und Ketonen	93
2.5.2	N-Phenylmethylen-vinylamin	95
2.5.3	Weitere Literatur zu Eniminen	97
2.6	IMINOALKYLIERUNGEN MIT ENIMINEN	99
2.6.1	Isolierung eines Aldimin-N,O -acetals	99
2.6.2	Alkohole und Thioalkohole als Substrat	100
2.6.3	Sekundäre Amine als Substrat	102
2.6.4	Zum Reaktionsablauf	103
2.6.5	Mesomerie im protonierten Enimin	105
2.6.6	Hydrolyse von Eniminen	107
2.6.7	Cycloaddition mit Eniminen	109
2.7	ENIMINE AUS ANDEREN VORSTUFEN	110
2.7.1	Einleitung	110
2.7.2	Dehydrohalogenierung	110
2.7.3	Eliminierung von Sulfonsäureestern	112
2.7.3.1	Syntheseplanung einer Vorstufe	112
2.7.3.2	Strukturaufklärung des Reaktionsproduktes	113
2.7.3.3	Darstellung eines aliphatischen Sulfonsäureesters	116
2.7.4	Thermische Eliminierung mit Xanthogen- säureester	118
3.	ZUSAMMENFASSUNG	120
4.	VERSUCHSBESCHREIBUNGEN	122
	Allgemeine Bemerkungen	122
	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Ketimin-N,O-acetalen	124

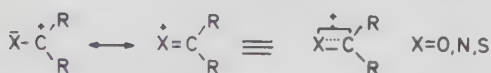
Charakterisierung der Verbindungen <u>3</u> - <u>7</u>	
und <u>25</u> - <u>29</u>	124
Darstellung der Salze des 1-Methoxy-N-diphenyl- methylen-methylamins <u>3</u>	128
Charakterisierung der Verbindungen <u>3a</u> , <u>b</u> , <u>c</u>	128
Reaktion von <u>3c</u> zu N-Diphenylmethylen-methylamin	129
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Ketimin-N, N-acetalen	130
Charakterisierung der Verbindungen <u>9</u> - <u>17</u>	
und <u>30</u> - <u>38</u> sowie <u>18</u> - <u>22</u>	131
Darstellung eines 1, 3, 2H -Benzoxazins	139
Darstellung von N-Diphenylmethylen-aminomethanol	139
Darstellung von N-Diphenylmethylenaminomethyl- N, N-diethylamin-hydrochlorid	140
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von quartären Salzen der Ketimin-N, N-acetale mit Methyljodid <u>9a</u> und <u>10a</u>	141
Koaleszenzmessungen	142
Acylspaltungen des Ketimin-N, O-acetals <u>3</u> , des Formamid-aminals <u>40</u> und des Imin-amid-aminals <u>44</u> im ¹ H-NMR-Spektrum	144
Acylspaltung des Ketimin-N, N-acetals <u>10</u>	145
Darstellung von N-Chlormethyl-N-methyl-formamid	146
Reaktion von <u>42</u> mit sekundären Aminen und Diphenylketimin	147
Darstellung von N-Formyl-N-methyl-benzamid	148
Darstellung von Iminalen des Diphenylketimins <u>45</u> , <u>46</u> und <u>47</u>	149
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Ketimin-N, S-acetalen (Iminoalkylierung)	151
Charakterisierung der Verbindungen <u>48</u> bis <u>51</u>	151
Darstellung von N-Ethylthiomethyl-N-diphenyl- methylen-ammonium-tetrafluoroborat <u>48a</u>	153
Iminoalkylierung von Alkoholen und Merkaptanen mit dem quartären Ammoniumsalz <u>9a</u>	154

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Addition von Diphenylketimin an aktivierte Acetylene	155
Charakterisierung der Verbindungen <u>54</u> bis <u>56</u>	155
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kondensation von N,N-Dialkyl-ethylendiaminen mit Benzaldehyd, Formaldehyd und Benzophenon	157
Charakterisierung der Verbindungen <u>58</u> bis <u>62</u>	157
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung der Ethylendiamine mit Methyljodid	159
Charakterisierung der Verbindungen <u>58</u> , <u>59</u> , <u>60</u> a	159
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Enimine <u>57</u> und <u>63</u> über eine HOFMANN-Elim.	161
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Addition von Alkoholen und Thioalkoholen an Enimine	163
Charakterisierung der Verbindungen <u>64</u> bis <u>71</u>	163
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Addition von sekundären Aminen an N-Phenylmethylen- vinylamin zu <u>72</u>	167
Darstellung eines Iminals aus N-Phenylmethylen- vinylamin und Diphenylketimin (<u>73</u>)	168
Protonierung von N-Diphenylmethylen-vinylamin mit HBF_4 (<u>57a</u>)	169
Hydrolyse von N-Diphenylmethylen-vinylamin	170
Darstellung von 2-Chlor-N-phenylmethylen-ethyl- amin und Eliminierung zum Enimin <u>63</u>	171
Darstellung von <u>77</u> und <u>78</u>	172
Darstellung von <u>77</u> über das Sulfonamid	173
Darstellung von 2-(N-Phenylmethylen)-aminoethanol- sulfonsäure-ester <u>79</u> und <u>80</u>	174
Eliminierung des Sulfonsäureesters <u>79</u> zum Enimin	175
Darstellung und Elimination eines Xanthogensäure- esters als Vorstufe (<u>81</u>)	176

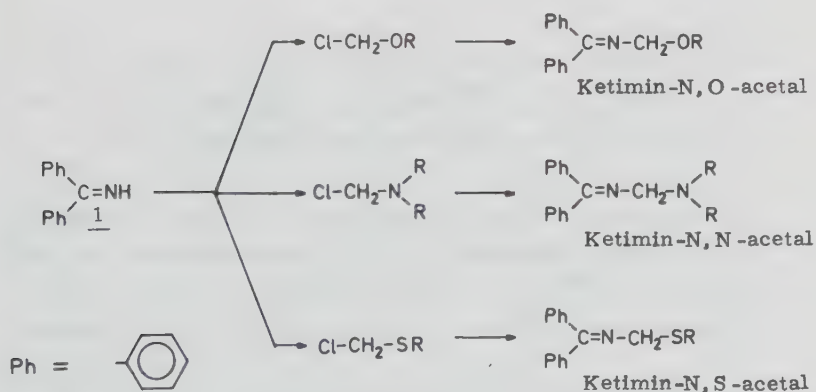
1. KETIMIN-ACETALE

1.1 EINLEITUNG

Die hohe Reaktivität von Chlormethyl-ethern, -aminen und sulfiden gegenüber zahlreichen Nukleophilen ist hinlänglich bekannt. Sie beruht auf der Fähigkeit des Heteroatoms X, eine benachbarte positive Ladung mesomer zu stabilisieren¹⁾.

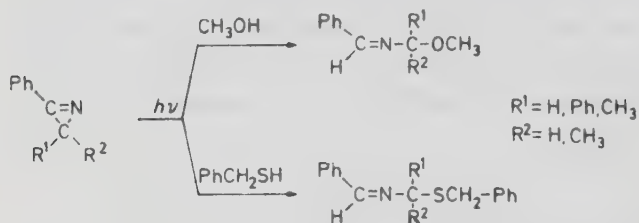


Ausgangspunkt meiner Arbeit ist die Umsetzung solcher reaktiver Alkylhalogenide mit Diphenylketimin 1. Die zu erwartenden Verbindungen sind sowohl Schiff'sche Basen als auch Ketimin-N,O;-N,O;-N,N- und N,S-acetale des Formaldehyds, die im weiteren Verlauf der Arbeit als Ketimin-acetale bezeichnet werden.



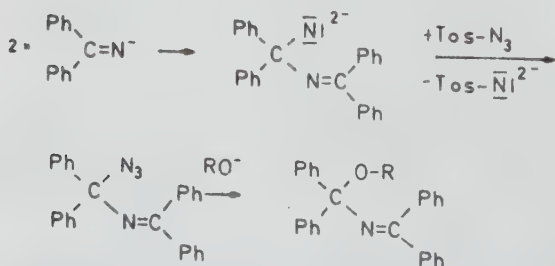
Von derartigen Heterogeminalen sind nur wenige beschrieben. So gelangten PADWA und SMOLANOFF²⁾ durch photochemische

Ringöffnung von Arylazirinen in Alkoholen und Thioalkoholen zu N,O- und N,S-Acetalen des Benzaldimins.

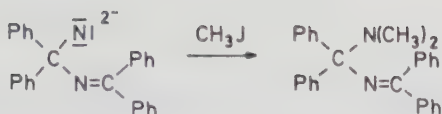


Die in ³⁾ angekündigte Beschreibung der physikalischen Daten sind sie bisher schuldig geblieben.

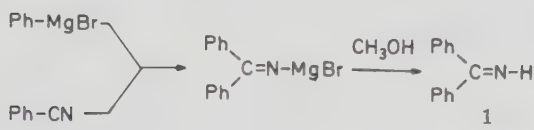
Ein weiteres Ketimin-N,O-acetal erhielten ANSELME, FISCHER und KOGA ⁴⁾ über das dimere Diphenylketiminanion im Verlaufe eines Diazotransfers und alkalischer Alkoholyse.



Das Nebenprodukt der Alkylierung des dimeren Ketiminanions mit Methyljodid ist ein weiteres Ketimin-N,N-acetal.

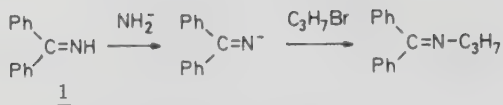


Diphenylketimin 1 selbst, das auch als Benzophenonimin, Iminodiphenylmethan oder Diphenylmethylenamin bezeichnet werden kann, entsteht bei der Grignardierung von Benzonitril mit Phenylmagnesiumbromid. Die Freisetzung aus dem Magnesiumbromid-Salz mit wasserfreiem Methanol⁵⁾ ist den älteren Verfahren mit kalter Ammoniumchlorid-Lösung⁶⁾ und trockenem Chlorwasserstoff⁷⁾ überlegen.

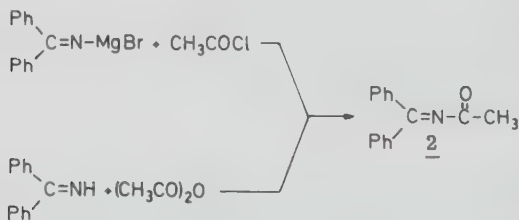


Die Basizität des Diphenylketimins liegt mit einem $\text{p}K_b$ -Wert von 7.18⁸⁾ zwischen der aliphatischer Amine (Dimethylamin $\text{p}K_b = 3.29$) und der aromatischer Amine (N-Methylanilin $\text{p}K_b = 9.20$)⁹⁾. Ursache dafür ist die sp^2 -Hybridisierung des Iminstickstoffes. Sie erhöht dessen Elektronegativität, erniedrigt aber die Protonenaffinität. Gleiches finden wir beim Pyridin⁹⁾. Mit der Basizitätserniedrigung dürfte auch eine Schwächung der Nukleophilie einhergehen. Dennoch ist die Alkylierung generell möglich.

Nach Deprotonierung mit Lithiumamid bei -60°C in Hexamethylphosphorsäuretriamid(HMPT)/Benzol erhielten CUVIGNY und HULLOT¹⁰⁾ mit primären Alkylhalogeniden Schiff'sche Basen.



Besser als die Acylierung des Magnesiumbromid-Derivates mit Acetylchlorid¹¹⁾ verläuft die des freien Imins mit Acetanhydrid¹²⁾ zum Acylimin 2.

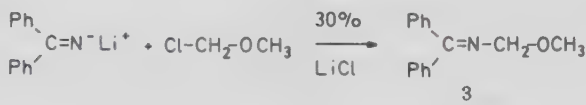


Chlormethyl-ether¹³⁾, -amine¹⁴⁾ und -sulfide¹⁵⁾ stehen in ihrer Reaktivität zwischen der von Alkylhalogeniden und Säurechloriden. Die Umsetzung mit dem Ketimin 1 sollte also generell möglich sein.

1.2 KETIMIN-N,O-ACETALE

1.2.1 Synthese

Das Anion des Diphenylketimins 1, hergestellt in Ether über Butyllithium, setzt sich nicht mit der erhofften Leichtigkeit mit Chlormethyl-methylether um. Die tiefrote Farbe des Anions bleibt im Ansatz bei 0°C mehrere Stunden bestehen. Erst ab 10-15°C zeigt die durch ausfallendes Lithiumchlorid bedingte Trübung eine positive Reaktion an. Gleichzeitig wird der Ansatz durch die Zersetzung des Anions braunrot. In nur 30-prozentiger Ausbeute fällt das Ketimin-N,O-acetal 3 an.



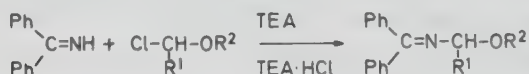
Die unter ⁴⁾ beschriebene Tendenz des Ketiminanions zur Dimerisierung könnte für die geringe Ausbeute verantwortlich sein.

Natriumhydrid in Dimethylformamid führt das Imin 1 innerhalb 2-3 Stunden bei 50-60°C in das Natriumsalz über. Bei der Zugabe des Chlormethyl-methylethers muß gekühlt werden. Durch Versetzen mit Ether und Ausschütteln mit Wasser trennt man das Dimethylformamid ab und erhält das 1-Methoxy-N-diphenyl-methylen-methylamin 3 jetzt in 60-prozentiger Ausbeute.

Vereinigt man das freie Imin 1 und Chlormethyl-methylether in etherischer Lösung, so scheidet sich sofort ein Niederschlag von Diphenylmethylen-ammoniumchlorid ab. Im Ether ist das N,O-Acetal 3 enthalten. Wegen der geringen Basizität des Imins erhält man auch bei doppelt molarer Menge nicht quantitativ N,O-Acetal und Imin-hydrochlorid. ¹H-NMR -spektroskopisch

stellt man ein Verhältnis von freiem zu alkyliertem Imin von 1:3 fest.

Abhilfe schafft die Zugabe der stärkeren Base Triethylamin (TEA). Mit dem Übergang zu Benzol als Lösungsmittel gelingt nun die Darstellung der N,O-Acetale 3 - 7 in einfacher Weise und mit hohen Ausbeuten.



Verb.	R ¹	R ²	Verb.	R ¹	R ²
3	H	CH ₃	6	CH ₃	C ₂ H ₅
4	H	C ₂ H ₅	7	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
5	H	CH ₂ -C ₆ H ₅			

Dabei erwärmt man die Mischung von Diphenylmethylenamin 1 und Triethylamin in trockenem Benzol mit zugetropftem Chlormethyl-alkylether 1-2 Stunden zum Rückfluß. Nach dem Erkalten saugt man das ausgefallene Triethylamin-hydrochlorid ab, entfernt das Benzol am Rotationsverdampfer und reinigt das Rohprodukt durch Destillation im Feinvakuum oder Umkristallisation.

Alkylierung von Aminen führt leicht direkt zu den quartären Salzen¹⁶⁾. Grund ist die erhöhte Basizität und Nukleophilie durch die eingeführte Alkylgruppe. Daß die Alkylierung des Imins mit Chlormethyl-alkylethern nicht zu den quartären Salzen führt, dürfte auf dem Elektronenzug der eingeführten Alkoximethylgruppe beruhen. Sie verringert die Basizität des alkylierten Imins.

In den Ketimin-N,O-acetalen 3 - 6 erscheint die Absorption der C=N-Valenzschwingung bei 1620 cm^{-1} . Sie ist damit um etwa 15 cm^{-1} zu höheren Wellenzahlen gegenüber dem freien Imin 1 verschoben.

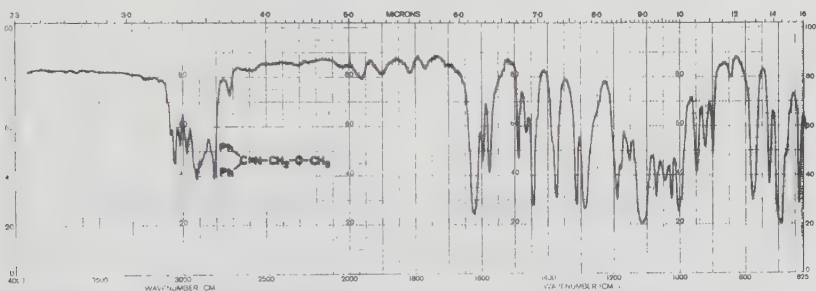
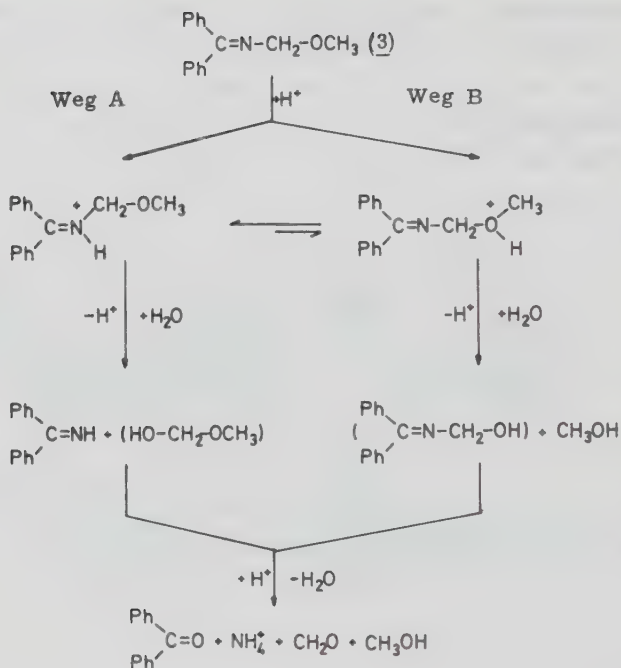


Abbildung 1: IR-Spektrum von 1-Methoxy-N-diphenylmethylen-methylamin 3 (Film)

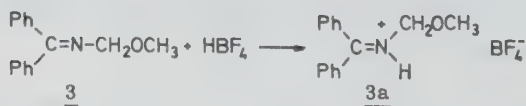
1.2.2 Hydrolyse, Protonierung und Methylierung

Die Hydrolyse von 3 führt im Säuren zu Benzophenon, Form-aldehyd, Methanol und dem entsprechenden Ammoniumsalz. Luft-feuchtigkeit zersetzt die niedrig schmelzenden und öligen N,O-Acetale eher als die höher schmelzenden. Unter Ausschluß von Feuchtigkeit sind alle Derivate beständig.

Eine sauer katalysierte hydrolytische Spaltung ist auf zwei Wegen denkbar, je nachdem, ob sie mit der Protonierung am Stickstoff (Weg A) oder am Sauerstoff (Weg B) beginnt.



Trockener Chlorwasserstoff, in die etherische Lösung von 3 eingeleitet, ergibt nur ein schmieriges Produkt. Beständig ist dagegen das Salz 3a mit Tetrafluoroborsäure (HBF_4).



Das ^1H -NMR-Spektrum von 3a zeigt die Protonierung am Iminstickstoff an. In säurefreiem Deuteriochloroform sind die acetalischen Methylenprotonen gegenüber denen des freien Imins 3 um etwa 0.5 ppm zu tieferem Feld verschoben und zum Dublett aufgespalten. Die Lage der Methoxiprotonen ist praktisch unverändert.

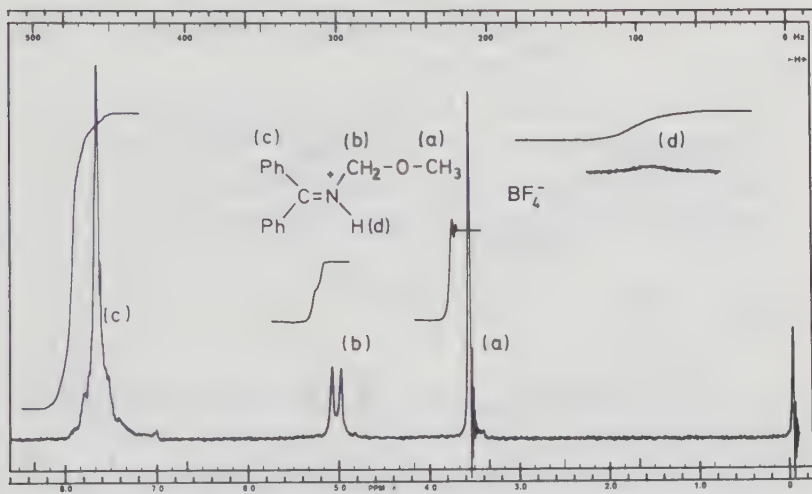
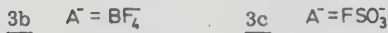


Abbildung 2: ^1H -NMR-Spektrum von 1-Methoxy-N-diphenylmethylen-methylammonium-tetrafluoroborat 3a (CDCl_3)

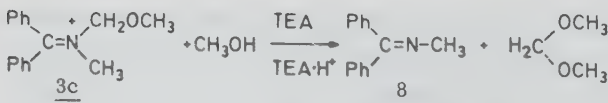
Mit 1615 cm^{-1} ist die Lage der C=N -Valenzschwingung im Iminiumsalz 3a kaum gegenüber dem freien Imin 3 (1620 cm^{-1}) verändert.

In unvollständig hydrolysierten Ansätzen, sowie in Zersetzungsprodukten von nicht trocken aufbewahrtm Ketimin-N,O-acetal 3 ist stets freies Diphenylketimin 1 nachzuweisen. Dies spricht mit der Protonierung des Stickstoffes für einen Hydrolyseverlauf gemäß Weg A. Produkte, die auf Weg B entstanden sein könnten, sind nicht nachzuweisen.

Die schwache Basizität und Nukleophilie des Iminstickstoffes bedingen, daß eine Methylierung von 3 nur mit starken Alkylantien wie Trimethyloxonium-tetrafluoroborat und Fluorosulfonsäuremethylester (Magic Methyl) gelingt. Die am Stickstoff alkylierten Iminiumsalze 3b und 3c fallen ölig an und sind durch eine Analyse nicht zu charakterisieren.

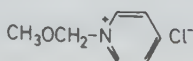


Die Umsetzung von 3c mit Methanol und Triethylamin als Hilfsbase zum N-Diphenylmethylen-methylamin 8 und Formaldehyd-dimethylacetal ist als ein weiterer Strukturbeweis anzusehen.



Aus dem Iminiumsalz 3c wird das stabilisierte Methoxymethylierung auf den Alkohol übertragen.

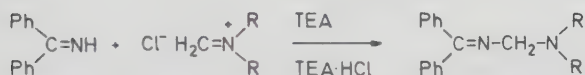
3b und 3c sind mit den quartären Salzen von Chlormethyl-
ether und tertiären Aminen wie Trimethylamin und Pyridin zu
vergleichen^{13, 17)}.



1.3 KETIMIN-N,N-ACETALE

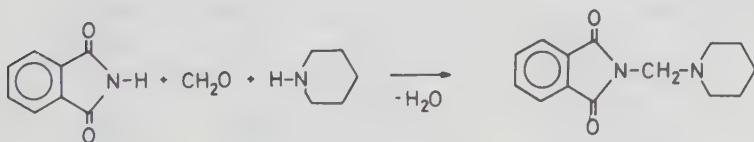
1.3.1 Synthese mit Chlormethyl-aminen

Durch Acylspaltung von Aminen sind Chlormethyl-amine leicht zugänglich¹⁴⁾. Ihre hohe Reaktivität als Iminiumsalze zeigen sie auch gegenüber Diphenylketimin 1. Auf gleichem Wege wie die Ether liefern sie in Benzol Ketimin-N,N-acetale mit Ausbeuten von 80-90%.

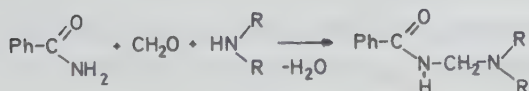


Diese Derivate des Diphenylketimins können als N-MANNICH-Basen bezeichnet werden, wie solche hauptsächlich von Säure-amiden beschrieben sind.

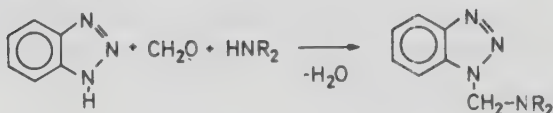
So stellte SACHS¹⁸⁾ bereits 1898 N-Piperidinomethyl-phthalimid dar.



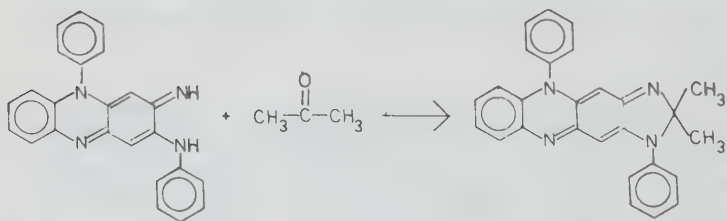
EINHORN¹⁹⁾ beschrieb wenig später Derivate des Benzamids.



Die Aminomethylierung eines Stickstoffes, der nicht aus einer Säureamidstruktur stammt, ist beim Benzotriazin möglich²⁰⁾.



Imine wurden bis auf eine Ausnahme anscheinend noch nicht eingesetzt. Anilino-aposafranin, ein Chinondiimid, das gleichzeitig eine sekundäre Aminfunktion trägt, reagiert mit Aceton im Sinne einer MANNICH-Kondensation unter Substitution des Iminwasserstoffes^{21, 22)}.



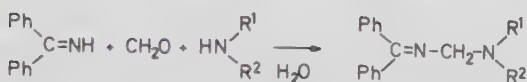
Vermutlich hat die leichte Hydrolysierbarkeit der meisten Imine eine MANNICH-Kondensation, bei der naturgemäß Wasser frei wird, als nicht sinnvoll erscheinen lassen.

So überrascht zunächst, daß eine Mischung von Diphenylketimin, Formaldehyd und Diethylamin in exothermer Reaktion die N-MANNICH-Base 10 ergibt, die ich auch über das N-Chlor-

methyl-N,N-diethylamin erhalten habe.

1. 3. 2 MANNICH-Kondensation

Wie ich fand, erlaubt die Reaktion mit dem Diphenylketimin 1 hinsichtlich der Komponenten Aldehyd und sekundäres Amin eine große Variationsbreite. Neben dem zumeist benutzten Formaldehyd können auch weitere nicht enolisierbare Aldehyde eingesetzt werden. Die Wahl des sekundärenamins scheint unbegrenzt.



Verb.	R ¹	R ²	Verb.	R ¹	R ²
9	CH ₃	CH ₃	14	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅
10	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	15		
11	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	16		
12	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH=CH ₂	17		
13	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅			

Die Umsetzungen sind einfach durchzuführen und weniger arbeitsaufwendig als die Methode mit Iminiumsalzen. Man erwärmt eine Mischung von Diphenylketimin 1, Paraformaldehyd und sekundärem Amin vorsichtig, bis die exotherme Reaktion

anspringt. Nach weiteren 30 Minuten bei 80-100°C ist die Kondensation vollständig, und der Ansatz kann in Ether aufgenommen werden. Man bindet das Reaktionswasser mit Kaliumcarbonat und reinigt das Rohprodukt durch Destillation oder Umkristallisation.

Für niedrig siedende Amine, wie Dimethylamin, das als 40-prozentige wäßrige Lösung eingesetzt werden kann, empfiehlt es sich, den Ansatz zunächst 30 Minuten bei 60-80°C zu belassen und dann mit Benzol alles Wasser azeotrop zu entfernen. Um eine quantitative Alkylierung des Ketimins zu gewährleisten - Diphenylketimin ist von niedrig siedenden Imin-N,N-acetalen destillativ schlecht zu trennen - darf ein Überschuß an Aldehyd und sekundärem Amin bis zu 100 Prozent eingesetzt werden.

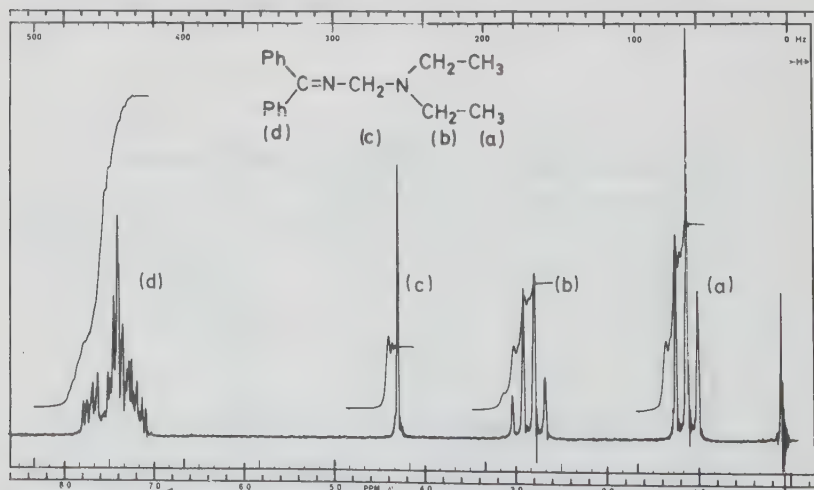
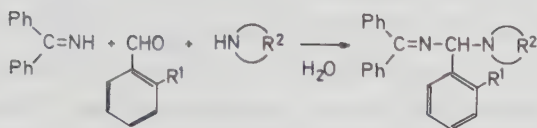


Abbildung 3: ^1H -NMR-Spektrum von 1-Diethylamino-N-diphenylmethylen-methylamin 10 (CCl_4)

Mit einigen cyclischen Aminen können auch Acetale des Ketimins mit Benzaldehyd oder Salicylaldehyd synthetisiert werden.



Verb.	R ¹	R ²	Verb.	R ¹	R ²
18	H		21	OH	
19	H		22	OH	
20	H				

Die azeotrope Entfernung des Reaktionswassers mit Benzol ist hier das geeignete Darstellungsverfahren.

1.3.3 Ein 1,3,2H-Benzoxazin als Nebenprodukt

Die Ketimin-acetale 21 und 22 mit Salicylaldehyd waren unerwartet instabil. Im ¹H-NMR-Spektrum in D₆-Benzol verschwand nach einiger Zeit das Signal für das phenolische Proton. Dafür erschien ein Singulett bei etwa 8.4 ppm. Verwendete ich Pyrrolidin zur Kondensation, so fiel eine Festsubstanz an, die den Pyrrolidinrest nicht enthielt. Die gleiche Substanz entstand auch mit dem tertiären Triethylamin, das offenbar wie Pyrrolidin als Katalysator wirkte.

Wie die Elementaranalyse lehrte, war eine Kondensation des Diphenylketimins 1 mit Salicylaldehyd eingetreten. Aufschluß über die Konstitution des Reaktionsproduktes brachten die spektroskopischen Daten. Neben den aromatischen Protonen zeigte das ^1H -NMR-Spektrum nur das erwähnte Singulett bei 8.4 ppm. Zusammen mit einer Absorption im IR-Spektrum bei 1635 cm^{-1} (Abbildung 4) deutete dies auf eine Aldiminfunktion hin. Freies Phenol konnte durch die ausbleibende Farbreaktion mit Eisen-III-chlorid ausgeschlossen werden.

Damit dürfte es sich um ein cyclisches Aldimin-N,O-acetal handeln, das als 2,2-Diphenyl-2-H-5,6-benz-1,3-oxazin 23 zu bezeichnen ist und meines Wissens noch nicht beschrieben wurde.

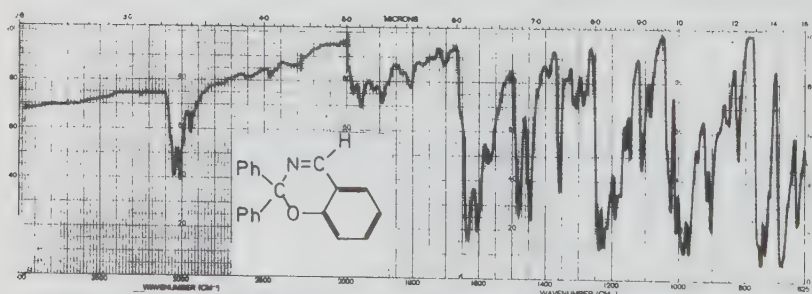
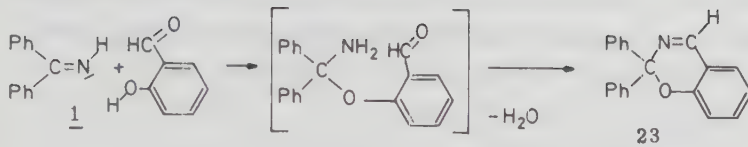


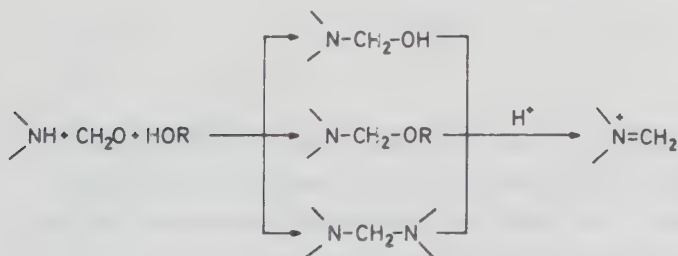
Abbildung 4: IR-Spektrum von 2,2-Diphenyl-2-H-5,6-benz-1,3-oxazin 23 (KBr)

Vermutlich tritt unter Basenkatalyse zuerst eine nukleophile Addition des Phenols an den Ketiminkohlenstoff ein. Dadurch entsteht eine primäre Aminfunktion, die leicht mit der Aldehydgruppe zum Azomethin kondensieren kann.



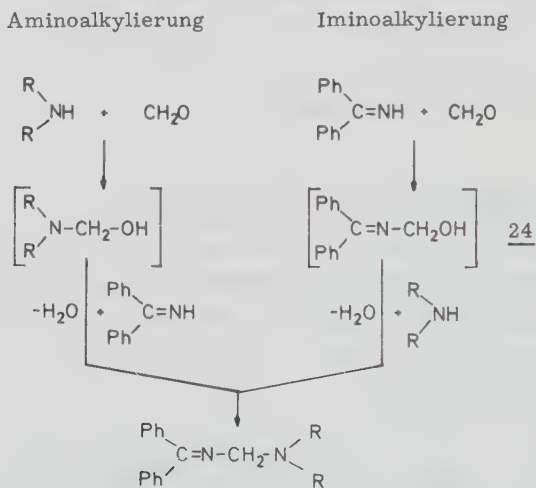
1.3.4 Zum Ablauf der MANNICH-Kondensation

In einem Übersichtsartikel gibt TRAMONTINI²³⁾ einen Überblick über neuere Arbeiten zum Ablauf der MANNICH-Kondensation. Aminoalkylierendes Agens ist unter Protonenkatalyse das äußerst stabile Iminiumkation.



Im neutralen und schwach alkalischen Bereich, in dem die Reaktion mit dem Ketimin verläuft, fehlt eine Protonenkatalyse. Doch dürfte auch hier die Fähigkeit des Aminstickstoffes, einen benachbarten positiven Kohlenstoff mesomer zu stabilisieren, ausschlaggebend für das Gelingen der Kondensation sein.

Es erhebt sich bei der Ketimin-N,N-acetalbildung die Frage, ob es sich um eine Aminoalkylierung des Imins oder eine Iminoalkylierung desamins handelt, wobei zuerst Aldehyd und Imin reagieren und dann das sekundäre Amin alkylieren.

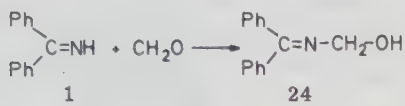


Als Hinweis auf eine Iminoalkylierung könnte die Isolierung der Hydroximethylverbindung 24 des Diphenylketimins gelten. Doch lassen erst später zu besprechende Ergebnisse eine eindeutige Aussage zugunsten eines Weges zu.

1. 3. 5 N-Diphenylmethylen-aminomethanol

Bei einigen Ansätzen zur Darstellung von Ketimin-N,N-acetalen war mir aufgefallen, daß schon das Ketimin 1 mit wäßriger Formaldehydlösung eine Wärmetönung hervorrief. Beliebig eine Emulsion des öligen Imins längere Zeit in der Form-

aldehydlösung oder schüttelte sie kräftig, so schied sich die Hydroximethylverbindung 24 des Ketimins kristallin ab, im zweiten Falle unter erheblicher Wärmeentwicklung.



Es war schwierig, Wasser und überschüssigen Aldehyd vollständig zu entfernen. Hier führte das Zusammenschmelzen von Paraformaldehyd mit überschüssigem Diphenylketimin 1 nach dem Erkalten zu einem Produkt, aus dem sich das Imin leicht mit Ether auswaschen ließ.

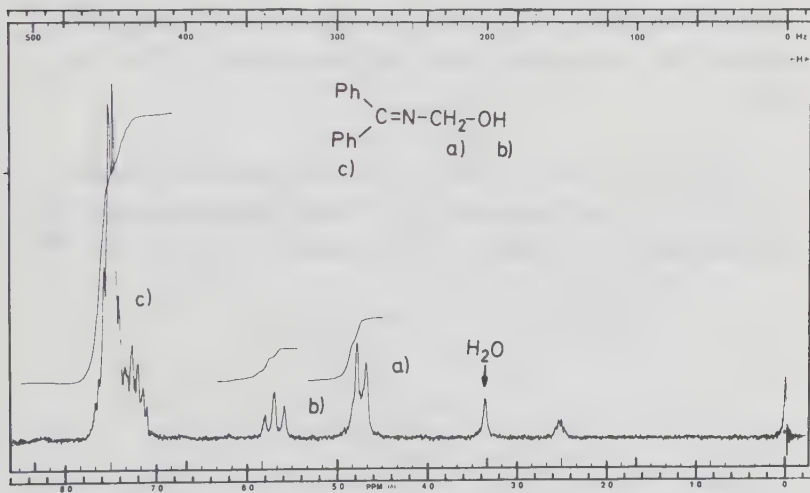


Abbildung 5: ^1H -NMR-Spektrum von N-Diphenylmethylen-amino-methanol 24 (D_6 -DMSO)

Im IR-Spektrum ist neben der C=N-Valenzschwingung bei 1625 cm^{-1} die starke Bande der O-H-Valenzschwingung bei 3180 cm^{-1} vertreten.

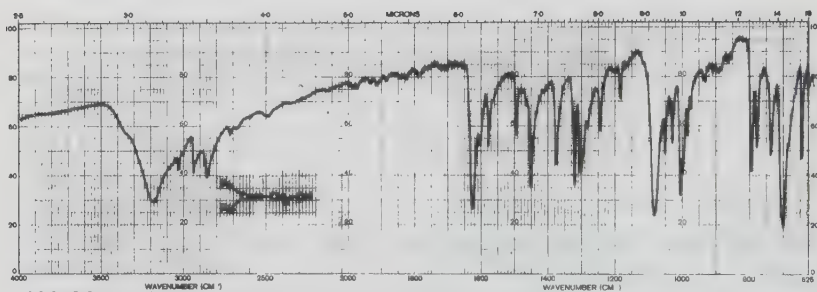
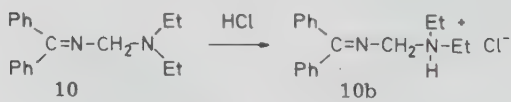


Abbildung 6: IR-Spektrum von N-Diphenylmethylen-aminomethanol 24 (KBr)

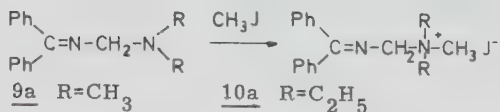
Solche Addukte von Aldehyden an Diphenylketimin waren bislang nur ausgehend von Chloral oder Bromal durch HARRISON²⁴⁾ bekannt. Mit Benzaldehyd konnte ich kein stabiles Addukt isolieren.

24 ist durch Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht zu reinigen. Die in der Kälte schwer lösliche Verbindung gibt beim Erwärmen leicht wieder Formaldehyd ab.

Ein Aminstickstoff ist wesentlich basischer als ein Iminstickstoff. So ist das sehr hydrolyseempfindliche Hydrochlorid des 1-Diethylamino-N-diphenylmethylen-methylamins 10 (10b), hergestellt in wasserfreiem Ether, als Ammoniumsalz durch das ^1H -NMR-Spektrum charakterisiert.

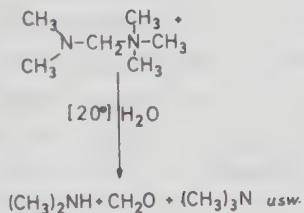
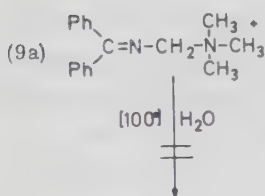


Ebenso führt die Alkylierung mit Methyljodid in Ethanol zum quartären Salz des Aminstickstoffes.



Wiederum ist in den Salzen der Acetale die Frequenz der C=N-Valenzschwingung unerklärlich beeinflusst. Zeigt das Trimethylammonium-jodid 9a die Bande bei 1640 cm^{-1} , so ist mit 1625 cm^{-1} beim Diethyl-methylammonium-jodid 10a die Bande erwartungsgemäß in der Nähe der Frequenz der Base (1620 cm^{-1}).

Sehr überraschend ist, daß die quartären Salze nicht hydrolyseempfindlich sind. Sie lassen sich aus siedendem Wasser unzersetzt umkristallisieren. Dies steht in krassem Gegensatz zu den monoquartären Salzen von symmetrischen Aminen sekundärer Amine²⁵⁾.



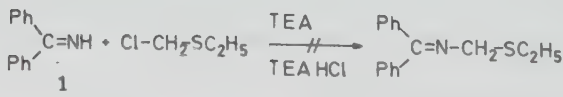
1. 4 KETIMIN-N,S-ACETALE (Syntheseversuch)

1. 4. 1 Reaktion mit Chlormethyl-methylsulfid

Schon die langsamere Hydrolyse von Chlormethyl-sulfiden in Dioxan/Wasser²⁶⁾ zeigt die verringerte Reaktivität gegenüber den sauerstoff- und stickstoffanalogen Halogenverbindungen.

Trotz der geringeren Elektronegativität, die eine Elektronenabgabe im Vergleich zu Sauerstoff erleichtern sollte, vermag der Schwefel ein benachbartes positiviertes Kohlenstoffatom weniger gut zu stabilisieren. Die Ursache dürfte zum Teil durch die höhere Schale bedingt sein, aus der das Elektronenpaar abgegeben werden müßte. Aus der M-Schale des Schwefels ist die Elektronenlücke des Kohlenstoffes auf der tieferen L-Schale aufzufüllen.

Ein erster Versuch, Diphenylketimin 1 mit Chlormethyl-methylsulfid in Benzol und Triethylamin als Hilfsbase zu alkylieren, führte zwar zur Abscheidung von Triethylaminhydrochlorid (teilweise mit schwefelhaltigen Verbindungen verunreinigt), jedoch nicht zum Ketimin-N,S-acetal. Isoliert wurde lediglich das Ausgangsmaterial Diphenylketimin 1.



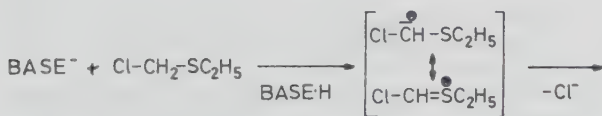
Analoges geschah beim Einsatz von Anionen des Ketimins in Ether oder Dimethylformamid; das Imin wurde nicht alkyliert sondern fiel in freier Form wieder an.

Es fragte sich nun, was mit dem Chlormethyl-methylsulfid geschehen war, das nicht zurückgewonnen wurde. In einigen Ansätzen konnte ich Formaldehyd-dimethylmerkaptal in wechselnden Mengen nachweisen. Diese Tatsache und ein Hinweis auf Arbeiten von SCHÖLLKOPF und Mitarbeitern²⁷⁾ führten zum Verständnis des Reaktionsablaufes.

1.4.2 Deprotonierung von Chlormethyl-methylsulfid

Nicht die nukleophile Substitution des Halogenids, sondern eine Deprotonierung an der Methylengruppe ist die vorrangige Reaktion des Chlormethyl-sulfids.

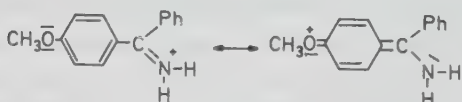
Das entstehende Carbanion kann durch den Schwefel über dessen freie d-Orbitale stabilisiert werden. Es verliert in einer α -Elimination das Halogenid unter Bildung des unbeständigen Thiocarbens. Ein solches hat auch SCHÖLLKOPF²⁷⁾ bei der von ihm untersuchten Deprotonierung von Chlormethyl-phenylsulfid mit Kalium-tertiär-butanolat formuliert, wobei er dann eine weitere Reaktion des Thiocarbens ausführlich diskutiert. Das entsprechende Merkaptal kann er dabei nachweisen.



1. 5 N,O-UND N,N-ACETALE SUBSTITUIERTER DIPHENYLKETIMINE

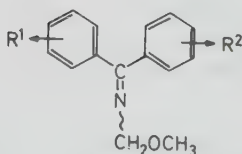
1. 5. 1 Darstellung und Stereochemie der N,O-Acetale

Substituenten am Kern beeinflussen die Basizität des Diphenylketimins. Neben elektronischen spielen vor allem mesomere Effekte eine Rolle. Durch die Ketimin-Chinonamin-Resonanzstabilisierung im Hydrochlorid des 4-Methoxy-diphenylketimins wird dessen Basizität erhöht⁸⁾.



Inwieweit auch die Reaktivität bei der Alkylierung verändert ist, untersuchte ich an Hand der Synthese zu N,O-Acetalen.

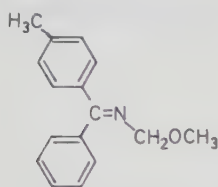
Die folgenden Verbindungen erforderten keine Abwandlung der Reaktionsbedingungen gegenüber unsubstituiertem Diphenylketimin 1.



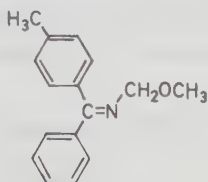
Verb.	R ¹	R ²
25	H	4-OCH ₃
26	H	4-Cl
27	H	4-CH ₃
28	H	2-CH ₃
29	4-CH ₃	4-CH ₃

Allein das 4-Methoxy-derivat 25 bedurfte einer verlängerten Reaktionsdauer. Waren beide Kerne durch 4-Methoxigruppen substituiert, gelang die Alkylierung nicht mehr.

Die Monosubstitution ermöglicht das Auftreten von geometrischen Isomeren.



E-Form (27)



Z-Form (27)

So zeigt das 4-Methoxy-derivat 25 im ¹H-NMR-Spektrum alle Signale für die aliphatischen Protonen verdoppelt. Das Isomerenverhältnis beträgt annähernd 2:3.

Beim 4-Chloro-Ketimin 26 erscheint jeweils nur ein Signal. In Analogie zum N-(4-Chloro-diphenylmethyl)-methylamin, das CURTIN und HAUSER²⁸⁾ untersucht haben, dürfte es sich um das Z-Isomere handeln.

Im 4-Methyl-substituierten N,O-Acetal 27 liegen beide Isomere in fast gleichem Verhältnis vor, wie die verdoppelten Signale der Methylen- und der Arylmethyl-protonen anzeigen.

Eine Messung der Koaleszenz gibt Aufschluß über die ungefähre Höhe der Freien Aktivierungsenthalpie $\Delta G^\ddagger$ der Z/E-Isomerisierung. Die Meßmethode und die rechnerische Auswertung über die Näherungslösung

$$\Delta G^\ddagger = 4.57 T_c [9.97 + \log \frac{T_c}{\delta\nu}] \text{ cal/mol}$$

(T_c = Koaleszenztemperatur, $\delta\nu$ = Differenz der chemischen

Verschiebung) nach GÜNTHER²⁹⁾ sind im praktischen Teil beschrieben (Seite 142).

Mit $T_c = 105 \pm 2^\circ \text{C}$, gemessen in D_8 -Toluol an den Methylenprotonen, errechnet sich $\Delta G^\ddagger$ zu $20,94 \pm 0,12 \text{ kcal/Mol}$. Gibt man eine Toleranz des Wertes von 1-2 kcal/Mol zu, so ist zu sehen, daß eine präparative Trennung von E- und Z-Isomeren bei Raumtemperatur nicht gelingen kann.

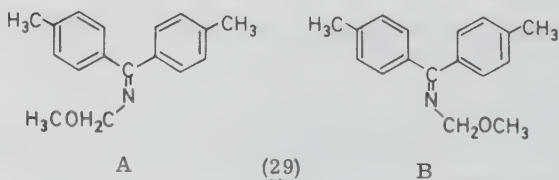
Nach der EYRING-Gleichung²⁹⁾

$$k_r = \frac{k_b T}{h} \cdot \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)$$

(k_r = Geschwindigkeitskonstante, k_b = Boltzmannkonstante, h = Planck'sches Wirkungsquantum, R = Gaskonstante, T = Temperatur) hängt die Geschwindigkeit der Isomerisierung von $\Delta G^\ddagger$ ab.

Mit $\Delta G^\ddagger = 23 \text{ kcal/Mol}$ erreicht k_r die Größenordnung von 10^{-4} sec^{-1} bei Raumtemperatur. Das entspricht der Lebensdauer eines Isomeren von $1/k_r \hat{=} 3 \text{ Stunden}$ (nach KESSLER³⁰⁾). In dieser Zeit kann keine Isomerentrennung bei Raumtemperatur gelingen.

Beim 1-Methoxy-N-(-4,4-dimethyl-diphenylmethyl)-methylanilin 29 führt die Isomerisierung zur identischen Verbindung.



Nach KESSLER, ELIEL und BINSCH³¹⁾ sind A und B degenerierte Isomere, die sie als Topomere bezeichnen. Die Umwand-

lung von A in B nennen sie Diastereotopomerisierung, weil sich A und B durch Austausch der diastereotopen 4-Methylgruppen unterscheiden. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt die beiden Signale der diastereotopen Methylgruppen bei 2,4 ppm.

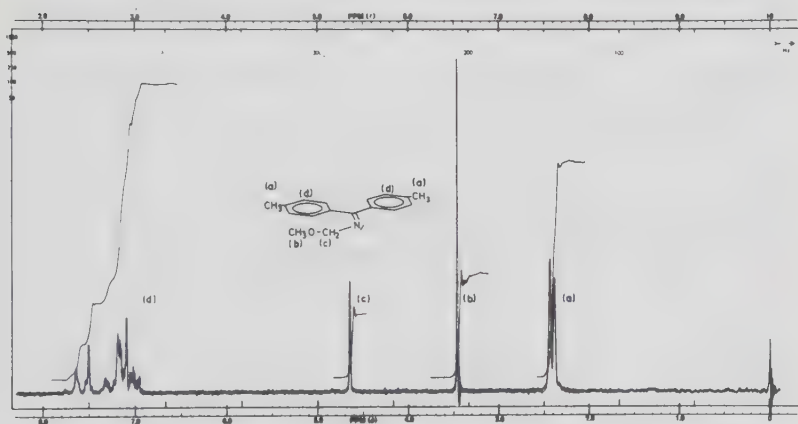


Abbildung 7: ^1H -NMR-Spektrum von 1-Methoxy-N(4,4 -dimethyl-diphenylmethyl)-methylamin 29 (CCl_4)

Dieser Fall ist für die ^1H -NMR-Spektroskopie besonders günstig. A und B sind energiegleich und weisen keine Enthalpie- und Entropieunterschiede auf. Gegenüber dem mono-substituierten N,O-Acetal 27 ist ein genauerer Wert zu erwarten.

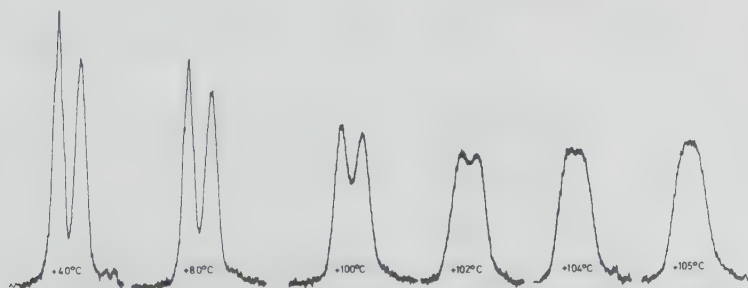
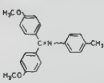


Abbildung 8: ^1H -NMR-Spektrum der Methylprotonen von 29 bei steigenden Temperaturen (CCl_4)

Mit $105^{+2}_-0^{\circ}\text{C}$ für T_c , gemessen in Tetrachlorkohlenstoff, ergibt sich $\Delta G^\ddagger$ zu $20,86^{+0,12}_{-0,12}$ kcal/Mol. Das ist eine gute Übereinstimmung beider Werte.

Mit bekannten Aktivierungsenergien von Z/E-Isomerisierungen an Ketimininen stehen diese Werte in guter Korrelation.

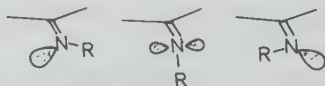
Verbindung	Aktivierungsenergie	Methode	Literatur
	$E_a = 25$ kcal/Mol	UV	28)
	$\Delta G^\ddagger = 21$ kcal/Mol	$^1\text{H-NMR}$	hier
	$\Delta G^\ddagger = 19.5$ kcal/Mol	$^1\text{H-NMR}$	32) ⁺

⁺ Dieser Wert wurde aus den Angaben der Autoren für T_c und k_{rel} nachgerechnet.

Über den Verlauf der Z/E-Isomerisierung von Ketimininen sind von KESSLER^{30, 33)} Untersuchungen bekannt. Prinzipiell möglich ist sowohl die Rotation um die Achse der C=N-Bindung - der Substituent R beschreibt dabei eine Kreisbahn - als auch die Inversion am Iminstickstoff unter Umhybridisierung - dabei ist ein linearer Übergangszustand anzunehmen.



Rotation

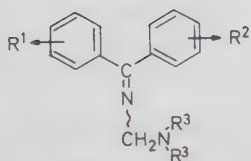


Inversion

An einigen Beispielen zeigt KESSLER, daß die Inversion der energieärmere Vorgang ist. Im Gegensatz zur Rotation, die eine Ladungstrennung bedingt, wird die Inversion durch unterschiedliche Lösungsmittelpolarität kaum beeinflusst. Dies rechtfertigt die Benutzung verschiedener Lösungsmittel aus meßtechnischen Gründen bei den durchgeführten Koaleszenz-messungen.

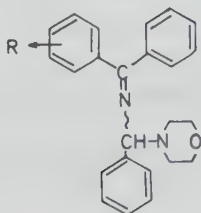
1.5.2 Darstellung und Stereochemie der N,N-Acetale

Bis auf das 4,4'-Dimethoxy-diphenylketimin ergaben alle untersuchten Ketimine die MANNICH-Kondensation mit sekundären Aminen und Formaldehyd.



Verb.	R¹	R²	R³
30	H	4-OCH₃	CH₃
31	H	4-Cl	
32	H	4-CH₃	CH₃
33	H	2-CH₃	C₂H₅
34	4-CH₃	4-CH₃	CH₃

Die Derivate mit Benzaldehyd und Morphin sind in der Tabelle aufgeführt.



Verb.	R
35	4-OCH₃
36	4-Cl
37	4-CH₃
38	2-CH₃

Diese N,N-Acetale zeigen die gleichen Isomerieerscheinungen im ^1H -NMR-Spektrum wie die ausführlich besprochenen N,O-Acetale. Außer dem 4-Chloro-derivat liegen alle als Isomeren-gemische vor. In 32 und 34 fallen die Signale für die Arylmethyl- und die N-Methylgruppe zusammen. Eine Koaleszenzmessung wird dadurch verhindert.

1.5.3 Stereochemie der Acetale des 2-Methyl-diphenylketimins

Gegenüber den 4-substituierten Verbindungen überraschte das ^1H -NMR-Spektrum des 2-Methyl-substituierten Ketimin-N,O-acetals 28. Die bei 40°C Meßtemperatur erscheinenden zwei Signale für die acetalischen Methylenprotonen c) waren nicht Z- oder E-Isomerem zuzuordnen. Bei tiefer Meßtemperatur (-20°C) vergrößerte sich der Abstand der beiden Signale um etwa 2 ppm, und es erschienen zwei weitere Signale, so daß das Bild eines AB-Quartetts entstand. Das gleiche Phänomen zeigte das N,N-Acetal 33.

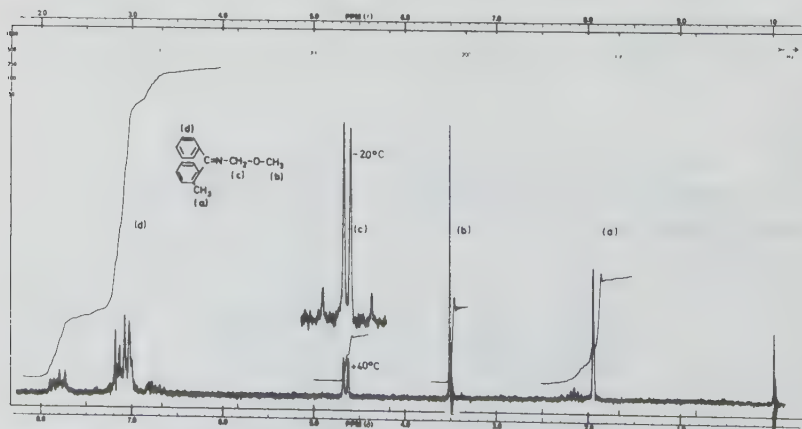
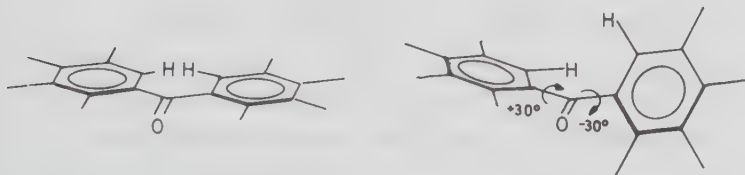


Abbildung 9: ^1H -NMR-Spektrum von 1-Methoxy-N(2-Methyl-diphenyl-methylen)-methyamin 28 (D8-Toluol)

Dieses Phänomen ist über eine Betrachtung der möglichen Konformationen des Moleküls mit Hilfe eines Molekülmodells zu verstehen.

Die Einstellung der unsubstituierten Phenylkerne zur Ebene der C=N-Bindung kann in Analogie zum Benzophenon gesehen werden. Aus dem Wechselspiel zwischen sterischer Behinderung der Ringe durch die ortho-Wasserstoffatome und dem Gewinn an Mesomerieenergie durch möglichst koplanare Einstellung zur Carbonylgruppe resultiert beim Benzophenon ein Verdrillungswinkel für jeden Ring aus der Ebene der C=O-Bindung von etwa 30° (34, 35).

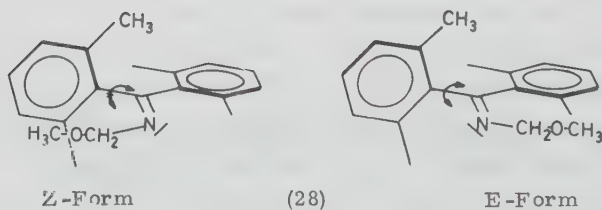


Ähnliche Verhältnisse liegen beim Triphenyl-methylkation vor, das deshalb eine Propellerkonformation einnimmt³⁶⁾.

Die Methylsubstitution in 2-Stellung erhöht die Abstoßung der Phenylringe. Der substituierte Ring weicht durch eine stärkere Verdrillung aus. Mit Hilfe ^{13}C -NMR-spektroskopischer Daten berechnen BUCHANAN, MONTAUDO und FINOCHIARRO³⁷⁾ für das 2-Methyl-benzophenon eine Verdrillung des substituierten Ringes von 55° und des unsubstituierten Ringes von 5° als günstigste Konformation. Gleiche Anordnung darf man für die Ringe im 2-Methyl-ketimin 28 annehmen.

Eine niederländische Arbeitsgruppe³⁸⁾ berichtet über ^1H -NMR-Spektren des N-(2-Methyl-diphenylmethylen)-methylamins. Sie finden ein Signal für die N-Methylgruppe und ordnen dies dem Z-Isomeren zu. Nach Bestrahlung bei tiefer Temperatur erscheint bei tieferem Feld das Signal für die E-Form, das wieder verschwindet.

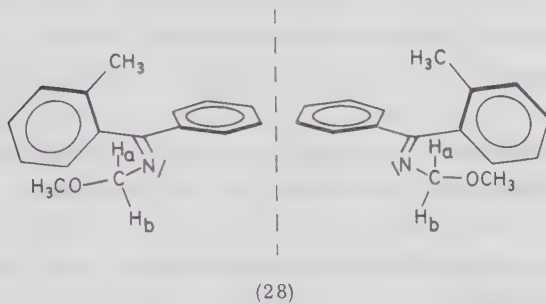
Das Molekülmodell zeigt, warum bei diesem Ketimin und dem Ketimin-N,O-acetal 28 die Z-Form energetisch begünstigt ist.



Mit zunehmender Verdrillung wird der Abstand zwischen Arylkern und der N-Alkylgruppe vergrößert. Eine Bestätigung ist die Hochfeldverschiebung der acetalischen Methylenprotonen im Acetal 28 gegenüber den unsubstituierten und den 4-Methyl-substituierten Verbindungen. Bei 28 (Z-Form) wirkt sich der Anisotropieeffekt des verdrillten Arylkernes auf die Methylenprotonen aus.

Verbindung	Substituent	Chemische Verschiebung der $\text{C}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{O}$ - Protonen
<u>3</u>	-	4.58 ppm
<u>29</u>	4,4-Dimethyl	4.53 ppm
<u>28</u>	2-Methyl	4.40 ppm ($J_{\text{AB}} = 14\text{Hz}$)

Die Kopplung der geminalen Methylenprotonen zu einem AB-Quartett wird durch ein Asymmetrieelement im Molekül bewirkt, das durch diese Verdrillung entsteht. Man kann von einer angenäherten Propellerkonformation sprechen, wodurch das chirale Element der Helizität hervorgerufen wird. Es sind Enantiomere formulierbar.



Die sterische Hinderung durch den substituierten Phenylkern und die N-Alkylgruppe unterbindet eine schnelle Enantiomerisierung. Deren Freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^\ddagger$ läßt sich aus einer Koaleszenzmessung des AB-Quartetts abschätzen. Wegen der Kopplung der zu beobachtenden Protonen gilt hier die Beziehung:

$$k_{\text{koal}} = \pi \sqrt{(\nu_A - \nu_B)^2 + 6J_{AB}^2} \sqrt{2}, \quad \Delta G^\ddagger = 4.57T \cdot (10.32 - \log(k/T))$$

k_{koal} = Reaktionsgeschwindigkeit am Koaleszenzpunkt

$\nu_A(B)$ = chemische Verschiebung von Proton A(B)

J_{AB} = Kopplungskonstante

Mit $T_c = 82 \pm 2^\circ \text{C}$ in D_6 -Benzol errechnet sich $\Delta G^\ddagger$ zu 17.82 ± 0.14 kcal/Mol.

Die Enantiomerisierung kann sowohl durch Überwindung der Rotationsbarrieren als auch im Verlauf einer Z/E-Isomerisierung geschehen, da im E-Isomeren keine Hinderung mit der

N-Alkylgruppe mehr gegeben ist. Die Differenz von etwa 3 kcal/Mol zur Z/E-Isomerisierung der 4-Methyl-Derivate 27 und 29 deutet darauf hin, daß die Rotationshinderung die kleinere Energiebarriere ist.

Ein ähnlicher Fall, bei dem die gehinderte Rotation von 2-substituierten Phenylkernen zu Enantiomeren führt, ist mir bislang nur von 2-Methyl-thiomethyl-substituierten Triphenylmethylkationen bekannt³⁹⁾.

Das ¹H-NMR-Spektrum des N,N-Acetals 38 wartete mit einer weiteren Überraschung auf. So war nicht nur das Signal für das Methinproton d) verdoppelt (nach den vorherigen Ergebnissen sind jetzt Diastereomere möglich) sondern auch das Signal der 2-Methyl-phenyl-protonen a).

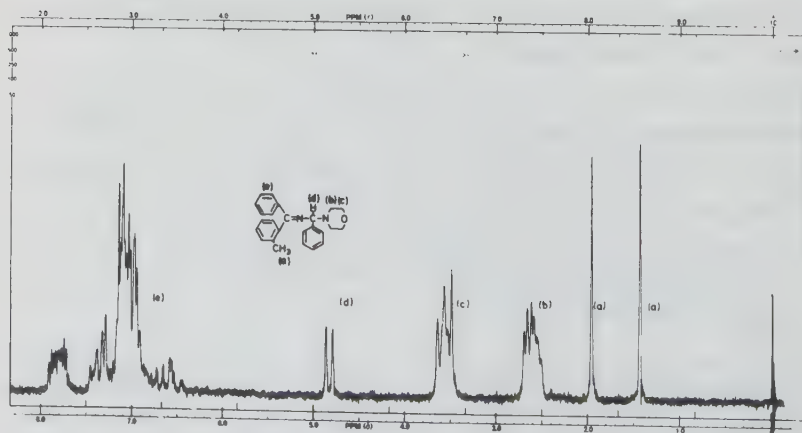
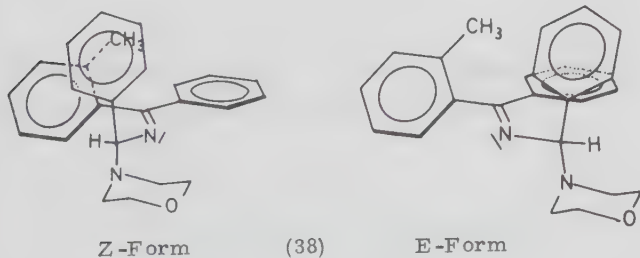


Abbildung 10: ¹H-NMR-Spektrum von 1-Morpholino-N-(2-methyl-diphenylmethylene)-benzylamin 38 (CDCl₃)

Bemerkenswert ist die große Hochfeldverschiebung von 0,53 ppm des zweiten Signals.

Hier hilft wiederum die Betrachtung der möglichen Konformationen am Molekülmodell weiter. Durch den Benzaldehyd wird in das Molekül ein chirales Zentrum eingeführt. Zusammen mit der zu erwartenden Helizität durch die verdrehten Phenylkerne sind Diastereomere denkbar. Dies würde die beiden Signale für das Methinproton d) erklären. In beiden Diastereomeren der angenommenen Z-Form kommt der Phenylring im Verlaufe einer Rotation um die C-N-Bindung direkt über der 2-Methylgruppe zu stehen, was die große Hochfeldverschiebung bewirkt.

In der E-Form ist diese räumliche Nähe nicht möglich. Somit ist das hochfeldverschobene Signal der Z-Form und das "normale" Signal der E-Form zuzuordnen.



Offensichtlich macht die voluminöse Phenylgruppe aus dem Benzaldehyd die Z-Form energiereicher und kompensiert damit die Energieunterschiede zwischen beiden Formen, die beim Acetal 28 aus Formaldehyd aufgetreten waren.

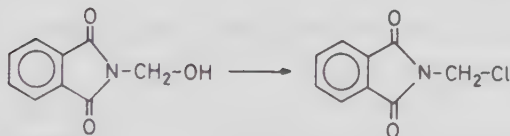
Eine Koaleszenzmessung der beiden Signale der 2-Methyl-arylgruppe sollte über die Freie Aktivierungsenthalpie eine Zuordnung zu Z- und E-Isomerem bestätigen, da die Rotationshinderung die

kleinere Energiebarriere sein könnte. Es stellen sich jedoch Probleme hinsichtlich eines geeigneten Lösungsmittels, in keinem ist die Probe bis zur Koaleszenztemperatur stabil. Erst eine Probe als Schmelze deutet ab etwa 140°C eine beginnende Koaleszenz an. Mit diesem Wert berechnet sich ein unterer Wert von $\Delta G^{\ddagger}$ zu ca. 20 kcal/Mol. Im Vergleich zu den Werten des Acetals mit Formaldehyd (28) müßte man auf die Z/E-Isomerisierung schließen.

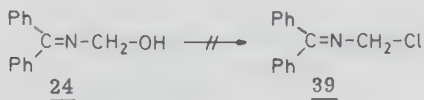
1.6 REAKTION VON SÄURECHLORIDEN MIT KETIMIN-ACETALEN

1.6.1 Versuche zur Umwandlung von N-Diphenylmethylen-aminomethanol 24 in die Chlormethyl-verbindung 39

Formaldehydaddukte an Säureamide ergeben mit zahlreichen anorganischen Säurechloriden die Chlormethyl-verbindung. Deren weitere Umsetzung mit verschiedenen Nukleophilen ist als Amidoalkylierung von ZAUGG⁴⁰⁾ zusammenfassend beschrieben.



Die entsprechende Reaktion des N-Diphenylmethylen-amino-methanols 24 zu 39 scheint vielversprechend.



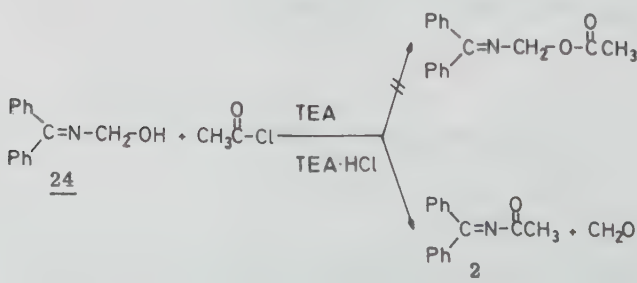
Die üblichen Halogenüberträger, in verschiedenen Lösungsmitteln und direkt mit der Substanz umgesetzt, können die Synthese jedoch nicht bewirken.

Halogenüberträger	Lösungsmittel
SOCl_2 , SO_2Cl_2 , PCl_5 , CH_3COCl , $(\text{COCl})_2$	Ether, Benzol, Acetonitril, Chloroform, ohne LM

Die geringe Löslichkeit in diesen Lösungsmitteln und die leichte Rückspaltung in Formaldehyd und Ketimin beim Erwärmen mag ein Grund für das Mißlingen sein. Zum anderen zeigt eine Probe in D6-Dimethylsulfoxid im ^1H -NMR-Spektrum nach Zusatz geringer Mengen Säure die sofortige Zersetzung an.

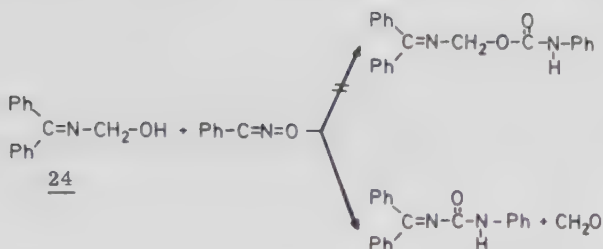
Auch in Gegenwart von Hilfsbasen wie Triethylamin oder Pyridin gelingt eine Chlorierung nicht. Stets findet zuerst eine Formaldehydabspaltung statt, und es fallen die Reaktionsprodukte des Säurechlorids mit dem Ketimin an.

Ein Beispiel ist die versuchte Acylierung mit Acetylchlorid in Benzol in Gegenwart von Triethylamin als Hilfsbase. Es ist nur das acetylierte Diphenylketimin 2 zu isolieren.



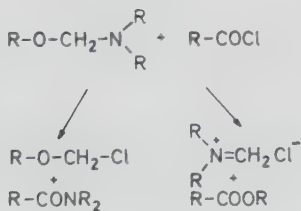
Ohne Säureentwicklung addieren sich Heterokumulene, wie Phenylisocyanat, an Alkohole. In Benzol und Ether und auch ohne Lösungsmittel erhält man hier nur das Harnstoffderivat,

das schon HARRISON²⁴⁾ aus dem Ketimin selbst dargestellt hat.



1.6.2 Ketimin-N,O-acetalspaltungen

Acylspaltungen von Amin-N,O-acetalen sind von BÖHME und SICKMÜLLER⁴¹⁾ untersucht worden. Sowohl die Trennung der Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung wie auch die Trennung der Sauerstoff-Kohlenstoff-Bindung ist möglich.



Die Spaltungsrichtung ist von der Natur der Acylgruppe, dem Halogenrest und dem verwendeten Lösungsmittel abhängig.

Durch Beobachtung der Reaktion in Deuteroacetonitril (D3-Acetonitril) im NMR-Rohr ist auch die Spaltung des Ketimin-

N,O-acetals 3 gut zu beobachten. Im Verlaufe von etwa vier Stunden spaltet es mit Acetylchlorid bei etwa 37°C Meßtemperatur vollständig in Chlormethyl-methylether und N-Diphenylmethylen-acetamid (2). Man erkennt das Anwachsen der Signale für den Chlormethyl-ether und das acylierte Ketimin auf Kosten der Signale für das N,O-Acetal 3 und Acetylchlorid. Zum Vergleich ist in Reihe 4 nach vollendeter Spaltung Chlormethyl-methylether zugegeben.

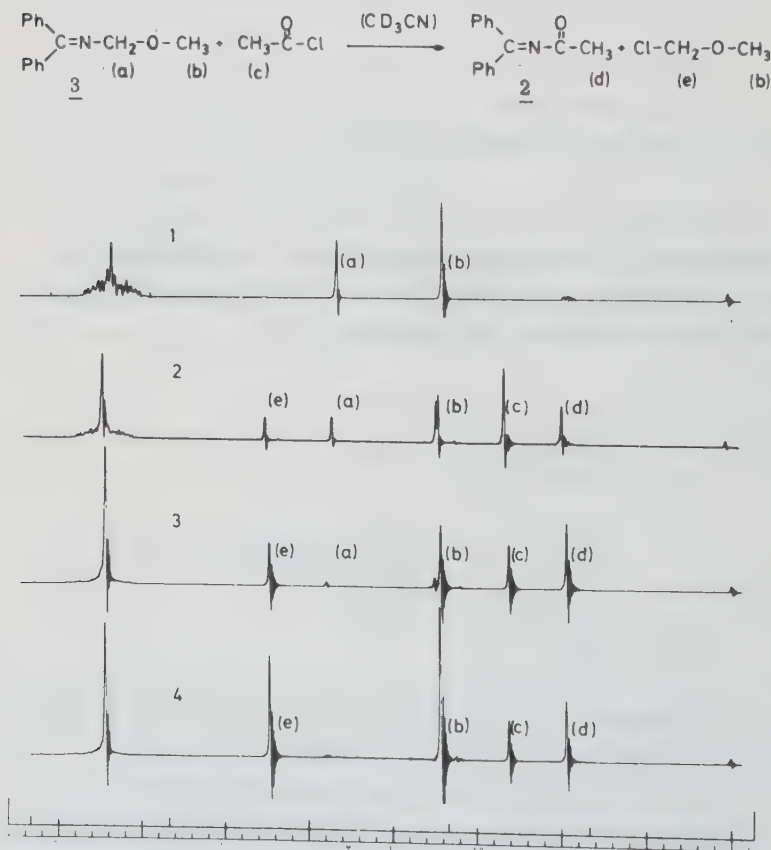


Abbildung 11: ¹H-NMR-Spektrum der Acylspaltung von 1-Methoxy-N-diphenylmethylen-methylamin (3) (D₃-Acetonitril)

Ein Wechsel des Lösungsmittels zu Ether, Chloroform oder Benzol und die Spaltung in Gegenwart von Antimon-pentachlorid beeinflussen die Richtung nicht.

Dieser Reaktionsverlauf zeigt deutlich, daß ein Sauerstoffatom besser in der Lage ist, ein benachbartes positives Kohlenstoffatom mesomer zu stabilisieren, als der Iminstickstoff des Diphenylketimins.



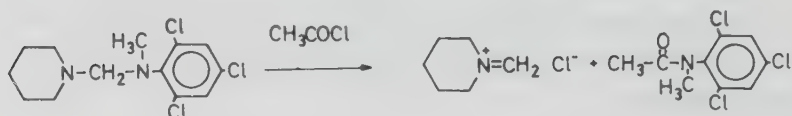
Damit ist die Frage des Kapitels 1.2.2 (Seite 7) zu beantworten, ob bei der Hydrolyse des Ketimin-N,O-acetals 3 zuerst das Ketimin oder der Alkohol abgespalten wird je nach Ort der Protonierung. Ist die Stabilität des positivierten Kohlenstoffatoms entscheidend, so beginnt die Hydrolyse mit der Abspaltung von Imin gemäß Weg A.

Weiterhin wird verständlich, wieso das N-Diphenylmethylenaminomethanol 24 mit Säurechloriden nicht die Chlormethylverbindung ergibt. Als Ketimin-N,O-halbacetal reagiert es wie das Vollacetal 3 unter Trennung der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung.

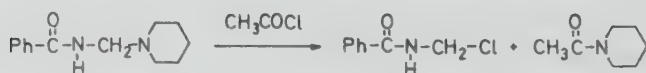
1.6.3 Ketimin-N,N-acetalspaltungen (Aminalspaltungen)

Ketimin-N,N-acetale sind auch als unsymmetrische Aminale, quasi Imin-Amin-Aminale, zu betrachten. Gegenüber Säurechloriden zeigen solche gemischten Aminale unterschiedliches Verhalten.

Stammen beide Stickstoffatome aus sekundären Aminen, so entsteht stets die Chlormethylverbindung des basischerenamins in Form des Iminium-kations⁴²⁾.

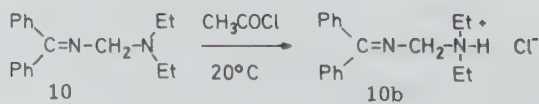


Säureamid-aminale liefern dagegen die Chlormethylverbindung des Amids, obwohl in ihnen der Stickstoff kaum noch basischen Charakter hat⁴³⁾.



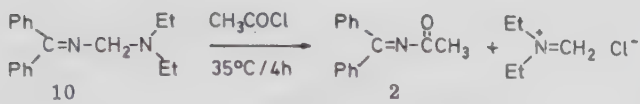
Wie sich Ketimin-N,N-acetale verhalten, habe ich anhand des Diethylaminoderivates 10 untersucht.

In Ether bei Raumtemperatur fällt zunächst aus 10 mit Acetylchlorid in geringer Menge ein Niederschlag von farblosen Kristallen aus, nicht eines Spaltproduktes sondern eines mehr oder weniger reinen Hydrochlorides von 10 (10b). Dies zeigen der spektroskopische Vergleich sowie die Deprotonierung mit Triethylamin zum Ausgangsaminal 10.

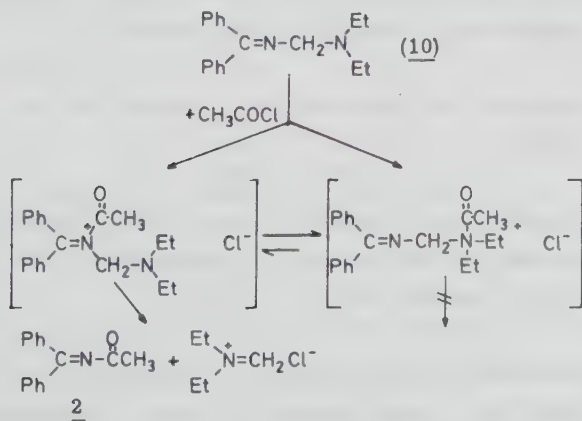


Der Chlorwasserstoff könnte aus dem Acetylchlorid stammen, das zum Keten deprotoniert wird.

Bei längerem Erhitzen unter Rückfluß dagegen wird 10 glatt in das Chlormethylamin und das acylierte Ketimin 2 gespalten.

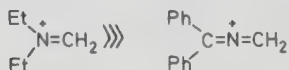


Obwohl der Aminstickstoff wegen seiner größeren Basizität leichter vom Acylhalogenid angegriffen wird, führt dies nicht zur Spaltung. Erst die Addition an den Iminstickstoff, die zwar ungünstiger, aber im Gleichgewicht durch eine Acylwanderung ebenfalls möglich ist, führt zur sofortigen Spaltung in das Iminiumkation und das acetylierte Ketimin.



Die Reaktionsprodukte habe ich spektroskopisch untersucht und mit Originalsubstanzen verglichen.

Dieser Spaltungsverlauf zeigt, daß der Aminstickstoff einen benachbarten kationischen Kohlenstoff besser mesomer stabilisieren kann als der Ketiminstickstoff.



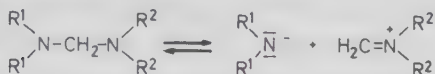
Damit ist auch die Frage des Kapitels 1.3.4 (Seite 18) zu beantworten, ob die Synthese der Ketimin-N,N-acetale eine Imino- oder eine Aminoalkylierung ist. Wenn als alkylierendes Agens ein durch den Stickstoff mesomeriestabilisiertes kationisches Kohlenstoffatom auftritt, so ist eine Aminoalkylierung der wahrscheinlichere Weg. Entsprechend ist für das Problem der sauren Hydrolyse (Kapitel 1.3.6, Seite 21) die Abspaltung des Imins (Weg A) als Primärschritt anzunehmen.

1.6.4 Diskussion der Spaltungsrichtung unsymmetrischer Aminale

Die Acylspaltung des Iminomethylenamins 10 wird dem heuristischen Prinzip gerecht, daß die Chlormethylverbindung des basischeren Amins gebildet wird.

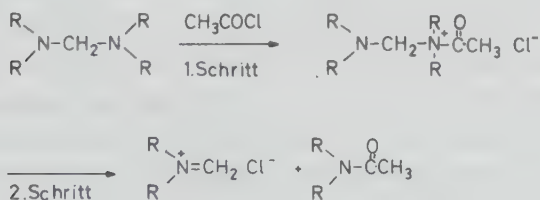
Die Mesomeriestabilisierung in einem Iminiumion ist gleichsam eine innere Säure-Base-Reaktion. Das Amin als LEWIS-Base gibt sein freies Elektronenpaar an die LEWIS-Säure, den kationischen Kohlenstoff, ab. Damit wird der Zusammenhang zwischen Stabilität des Iminiumions und Basizität des Amins deutlich.

ZINNER⁴⁴⁾ vermutet, daß die teilweise Dissoziation gemischter Aminale in das Iminiumkation des einen basischerenamins und das Anion des zweiten weniger basischenamins die Ursache für die beobachtete Spaltungsrichtung ist.



Im Hinblick auf die umgekehrte Spaltungsrichtung von Amidomethylenaminen⁴³⁾, wie dem Piperidinomethylbenzamid und -phthalimid, scheint mir diese Erklärung wenig stichhaltig. Diese sollten nämlich die obige Dissoziation viel leichter eingehen, da Säureamidananionen, beispielsweise vom Phthalimid, wesentlich stabiler sind als Aminanionen.

BÖHME und HARTKE¹⁴⁾ formulieren den Ablauf der Acylyspaltung symmetrischer Aminale in zwei Schritten über ein instabiles Acylammoniumsalz, das in das Iminiumkation und Carbonamid zerfällt.



Für unsymmetrische Aminale sind die unterschiedliche Basizität und Mesomeriefähigkeit der beiden Stickstoffatome zu berücksichtigen. Bei Aminalen sekundärer Amine werden sowohl die Acylierung als auch die Abspaltung des Iminiumkations im zweiten Schritt mit steigender Basizität des betroffenen Stickstoffes erleichtert. Die Bildung des vom basischeren Amin

abgeleiteten Iminiumkations setzt aber die Acylierung am weniger basischen Aminstickstoff voraus.

Gleiches gilt für Amidomethylenamine, wie dem Piperidino-methylphthalimid bzw. -benzamid, und Iminomethylenamine (Ketimin-N,N-acetale). Hier ist für die Acylierung die Basizität des betroffenen Stickstoffatoms und für die Abspaltung des Iminiumkations die Fähigkeit zur Mesomeriestabilisierung des positiven Kohlenstoffatoms zu betrachten. Von beiden denkbaren Spaltungsrichtungen wird diejenige begünstigt sein, die die insgesamt geringere Aktivierungsenergie benötigt.

Eine graphische Darstellung mag dies erläutern. Für die hypothetische Spaltung des Iminomethylenamins 10 in die Chlormethylverbindung des Imins, wie sie auf der Reaktionskoordinate im Diagramm 1 dargestellt ist, müßte der zweite Schritt die höchste Energiebarriere darstellen.

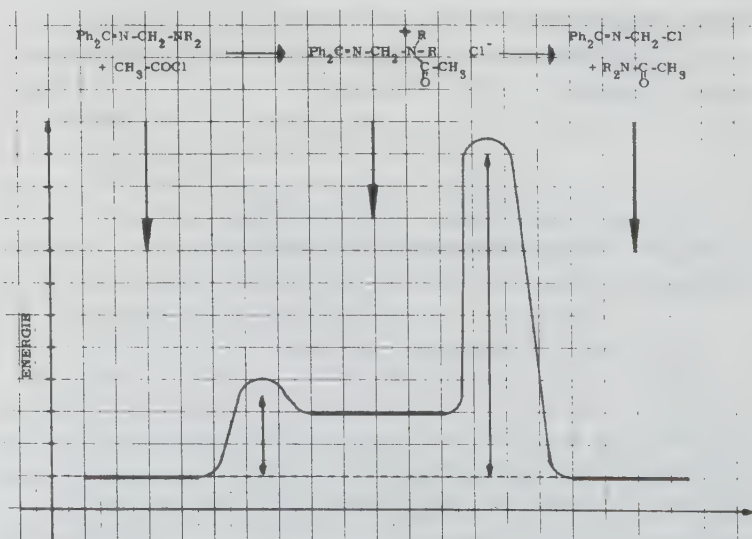


Diagramm 1: Acylspaltung von 10

Den beobachteten Verlauf, die Spaltung in die Chlormethylverbindung des Amins, zeigt Diagramm 2. Hier ist der erste Schritt, die Acylierung des Iminstickstoffes, die höhere Energiebarriere. Im Vergleich zu der des zweiten Schrittes nach Diagramm 1 ist sie aber kleiner, weshalb dieser Weg begünstigt ist.

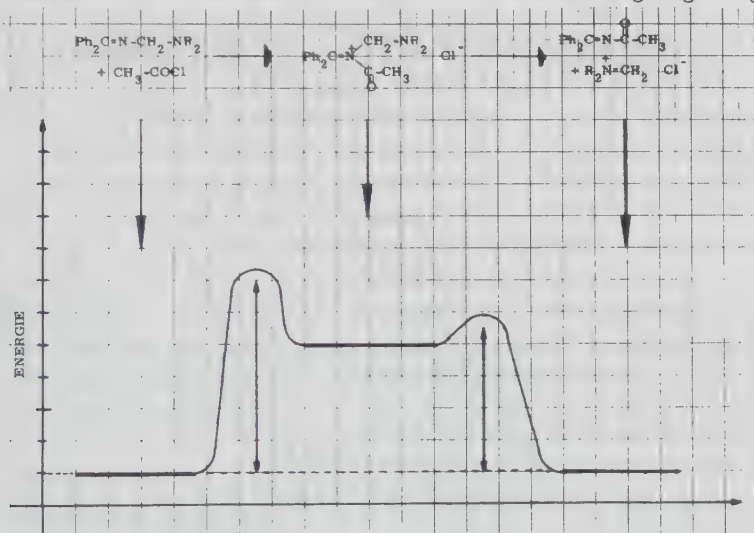
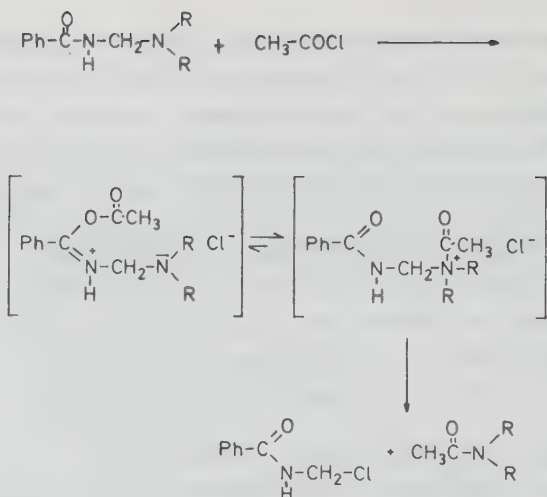


Diagramm 2: Acylspaltung von 10

Diagramm 3 und 4 sollen die Verhältnisse bei Amidomethylenaminen am Beispiel des N-Diethylaminomethyl-benzamids wiedergeben. Acylierung von Säureamiden, wie zur Spaltung in die Chlormethylverbindung des Amins als erster Schritt notwendig, beginnt wie Protonierung und Alkylierung am Carbonylsauerstoff⁴⁵⁾. Die reversible Bildung des gemischten Säureanhydrids erfordert eine hohe Aktivierungsenergie. Zudem steht hierin die Acylgruppe in direkter Nähe des Aminstickstoffes und könnte leicht im Zuge einer Acylwanderung auf diesen übertragen werden.



Das Diagramm 3 zeigt die hypothetische Spaltung des Amido-methylenamins in die Chlormethylverbindung des Amins. Hier ist der erste Schritt, die Acylierung der Amidseite, aus oben genannten Gründen die höhere Energiebarriere.

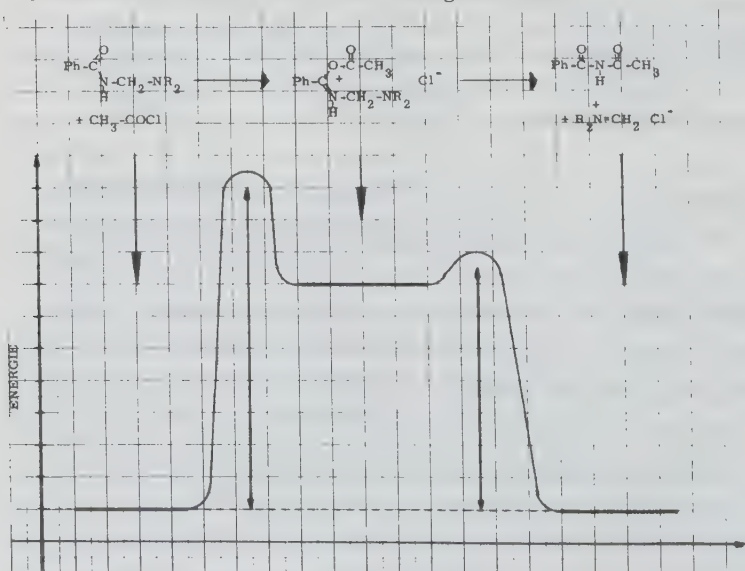


Diagramm 3: Acylspaltung von N-Dialkylaminomethyl-benzamid

Die beobachtete Spaltungsrichtung ist im Diagramm 4 wiederge-

geben. Hier ist die zweite Reaktion, die Abspaltung der Chlormethylverbindung des Säureamids, die höchste Energiestufe. Im Vergleich zur ersten Stufe in Diagramm 3 ist sie jedoch niedriger. Somit ist dieser Verlauf begünstigt.

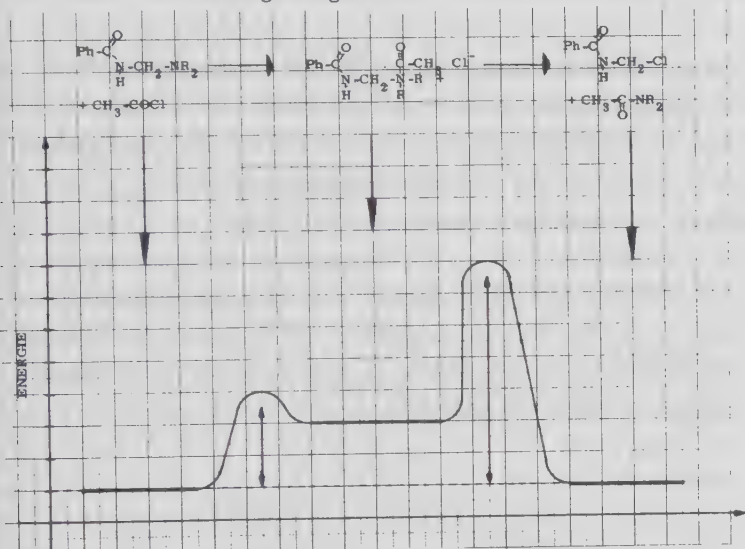
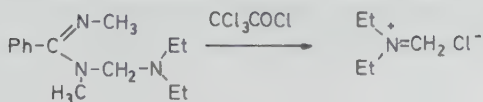


Diagramm 4: Acylspaltung von Dialkylaminomethyl-benzamid

Die in dieser Hypothese angenommenen Energiebarrieren sind nicht gemessen worden, sondern leiten sich aus der Basizität und der Mesomeriefähigkeit des betroffenen Stickstoffes ab. Eine Unterstützung erhoffte ich mir von weiteren Untersuchungen.

1.6.5 Acylspaltung eines Formamid-aminals

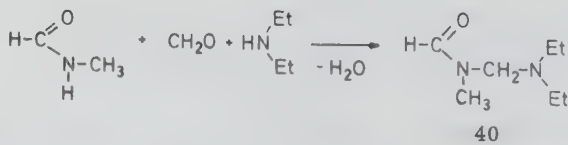
Eine erst kürzlich durchgeführte Reaktion von HARTKE und WOLFF⁴⁶⁾, die Spaltung eines Benzamidin-aminals in das Iminiumkation, ist mit der vorgeschlagenen Hypothese zu verstehen.



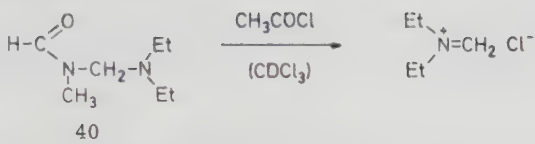
Obwohl die Verhältnisse am Amidin-stickstoff mit denen eines Säureamids vergleichbar sind, tritt die umgekehrte Spaltung auf. Die hohe Basizität der Amidinseite erleichtert den Angriff des Acylhalogenids wesentlich.

Da offensichtlich die Basizität der Säureamidseite eines Amidomethylenamins den Spaltungsverlauf entscheidend beeinflusst, begann ich einige Versuche mit einem Aminoal des N-Methyl-formamids. Hierin ist die Säureamidgruppe basischer als im Benzamid oder gar im Phthalimid.

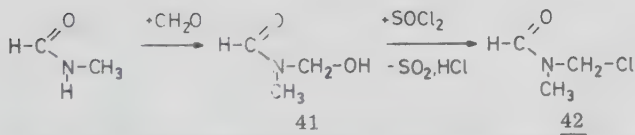
Das von MÖHRLE und SPILLMANN⁴⁷⁾ beschriebene N-Diethylaminomethyl-N-methyl-formamid 40 wird aus N-Methyl-formamid, Formaldehydlösung und Diethylamin in Benzol unter azeotroper Entfernung des Wassers hergestellt.



In einem ersten Versuch versetzte ich dieses mit Acetylchlorid in Deuteriochloroform und beobachtete die Reaktion im ¹H-NMR-Spektrum. Zunächst fiel die exotherme Reaktion auf, die das Lösungsmittel leicht zum Sieden brachte. Phthalimid- und Benzamid-aminale benötigten dagegen zur Spaltung längeres Erwärmen in Chloroform. Deutlich hoben sich die typischen Signale für das Iminium-kation, die Methylenprotonen der C=N-Doppelbindung, bei ca. 8.8 ppm aus dem Spektrum ab. Dies ist somit die erste bislang beschriebene Spaltung eines Säureamid-aminals in die Chlormethyl-verbindung des sekundären Amins.

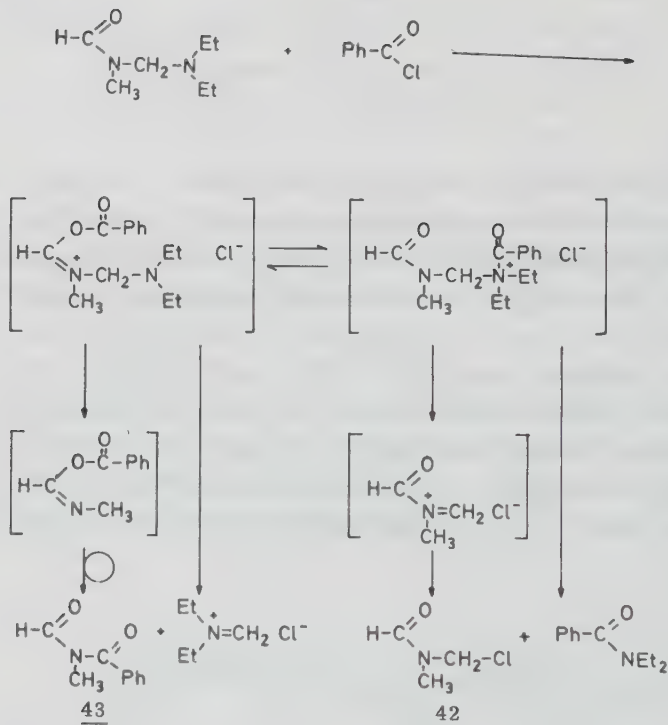


Weiterhin fielen mir zwei Signale bei etwa 5.2 ppm auf. Sie konnten von der Methylengruppe des Chlormethylderivates des N-Methyl-formamids stammen (durch Rotationshinderung verdoppelt), also auf dem bislang bekannten Spaltungsweg entstanden sein. Da dieses noch nicht beschrieben war, versuchte ich, es nach gängigen Methoden zu gewinnen⁴⁰⁾. Mit Paraformaldehyd versmolzen, ergab N-Methylformamid die Methylolverbindung 41. Tropfte ich zu dieser unter Kühlung Thionylchlorid, erhielt ich das N-Chlormethyl-N-methylformamid 42, dessen Signale auch im Spektrum der Acylspaltung von 40 aufzufinden waren.



Diese, wie auch die übrigen N-Alkyl-derivate des Formamids, zeigen im ¹H-NMR-Spektrum jeweils zwei Signale für die Methylen- und die Methylgruppe. Ursache ist die Rotationshinderung der C-N-Bindung durch partiellen Doppelbindungscharakter, wie dies vom Dimethylformamid bekannt ist⁴⁸⁾ (siehe auch Seite 57).

Genauer untersuchte ich den vollständigen Reaktionsablauf der Acylspaltung von 40 mit Benzoylchlorid. Hiermit ist das ¹H-NMR-Spektrum übersichtlicher. Gemäß dem Reaktionsschema ist bei einer gleichzeitigen Amin- und Amidstickstoff-Kohlenstoff-Spaltung folgendes Produktgemisch zu erwarten:



N,N-Diethyl-N-methylen-ammoniumchlorid und N-Formyl-N-methyl-benzamid 43 (aus der Spaltung der Amidstickstoff-Kohlenstoff-Bindung)

N-Chlormethyl-N-methyl-formamid 42 und N,N-Diethyl-benzamid (aus der Spaltung der Aminstickstoff-Kohlenstoff-Bindung).

In der Abbildung 12 ist der Verlauf im ^1H -NMR-Spektrum in Deuteriochloroform festgehalten:

Bild 1 zeigt das Amidomethylenamin 40. Methylen- und Methylgruppe (c und d) sind wegen der Rotationshinderung aufgespalten. Nach Zusatz von Benzoylchlorid zeigt sich nach etwa einer Stunde das Bild 2. Die Signale des N,N-Diethyl-iminium-kations

sind zugeordnet. In Bild 3 sind die Spektren von N-Formyl-N-methyl-benzamid (43) und N-Chlormethyl-N-methyl-formamid 42 zum Vergleich hinzugefügt.

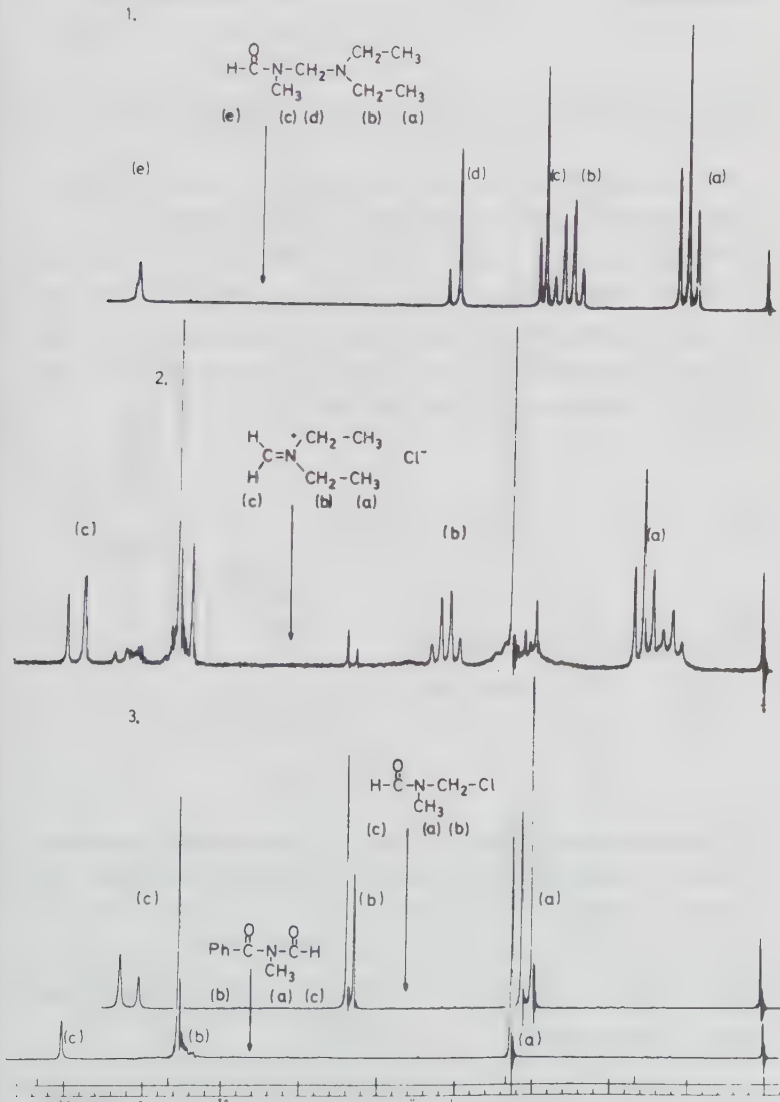


Abbildung 12: ^1H -NMR-Spektrum der Acylspaltung von 40 (CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum der Acylspaltung von 44 in Deuterochloroform zeigt das alleinige Auftreten der Chlormethylverbindung des N-Methylformamids (42). Die Reaktionsdauer von 6-8 Stunden bei 50°C macht die verringerte Reaktivität gegenüber den anderen Aminen deutlich.

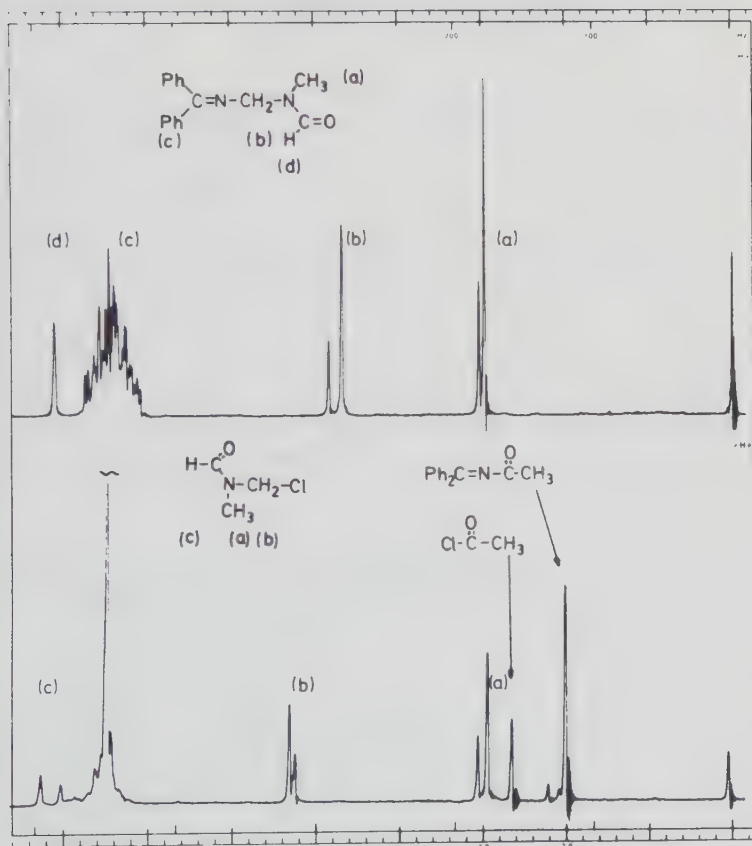
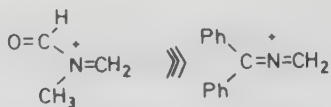


Abbildung 13: ^1H -NMR-Spektrum der Spaltung von 44 mit Acetylchlorid (CDCl_3)

Diese Spaltungsrichtung unterstützt weiterhin die von mir auf-

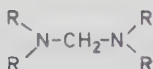
gestellte Theorie zur Spaltung unsymmetrischer Aminale. Der Amidstickstoff vermag ein benachbartes positiviertes Kohlenstoffatom besser zu stabilisieren als der Ketiminstickstoff.



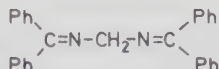
1.7 BIS-KETIMIN-N,N-ACETALE (IMINALE)

1.7.1 Syntheseveruche

Die bislang dargestellten Iminomethylenamine enthalten nur einen Stickstoff, der zu einer Ketimingroupe gehört. Sind beide Stickstoffatome Bestandteil einer Ketiminfunktion, so könnte man solche Verbindungen analog als Iminale bezeichnen.



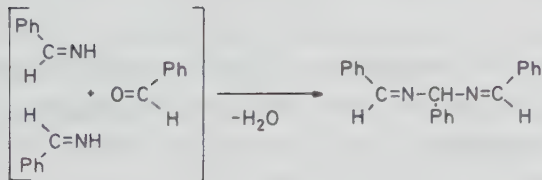
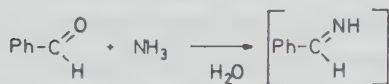
Aminal



Iminal

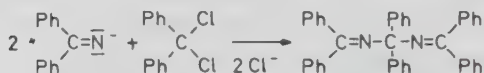
In der Literatur sind anscheinend nur zwei Verbindungen dieses Typs erwähnt.

Schon seit langem bekannt ist Hydrobenzamid, das sich aus Benzaldehyd und überschüssigem Ammoniak über ein Benzaldimin als Zwischenstufe bildet⁴⁹⁾.

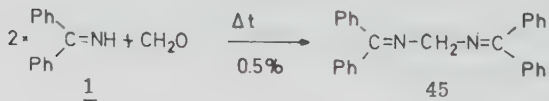


Ein Iminal des Benzophenons beschreiben SAMUEL und WADE⁵⁰⁾.

Zu dessen Gewinnung setzen sie das Anion des Diphenylketimins mit Dichlor-diphenylmethan in siedendem Toluol um.



Mit Formaldehyd bilden sekundäre Amine in stark exothermer Reaktion Aminale. Demgegenüber zeigt Diphenylketimin 1 eine wesentlich geringere Reaktivität. Erst eine Probe von 2 Mol Imin 1 mit Paraformaldehyd, die zwei Tage lang auf etwa 90°C gehalten wird, ergibt das Imin 45 in minimaler Ausbeute von 0.5 Prozent.

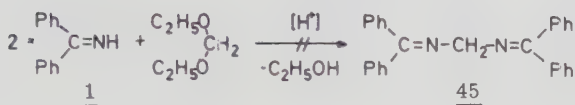


Der größte Teil des Imins hydrolysiert dabei zum Benzophenon. Bei einer Iminalsynthese ist also Wasser möglichst auszuschließen.

Dementsprechend versuchte ich die Umsetzung mit Methyljodid in Benzol, Acetonitril sowie ohne Lösungsmittel. Kein Versuch war erfolgreich.



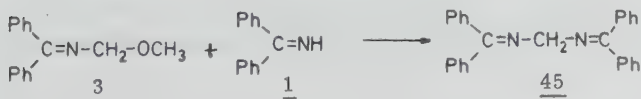
Eine weitere Möglichkeit konnte die Umacetalisierung von Formaldehyd-acetalen unter Säurekatalyse sein.



Unter Rückfluß erhitzt, ergab diese Reaktion weder mit Essigsäure, Schwefelsäure noch mit Tetrafluoroborsäure das gewünschte Iminal 45. Hier zeigte sich die große Stabilität gerade von Acetalen des Formaldehyds als hinderlich⁵¹⁾.

Die Variante, durch destillatives Entfernen des Alkohols aus dem Gleichgewicht die Synthese zu erzwingen, scheiterte an den wenig differierenden Siedepunkten von Acetal und Alkohol. Bei allen Versuchen fiel stets das Iminalsalz der eingesetzten Säure an.

Die prinzipielle Richtigkeit der Synthese über Sauerstoff-acetale bewies sich, als mich eine Beobachtung bei der Herstellung des Ketimin-N,O-acetals 3 (Seite 6) auf den richtigen Weg brachte. In einigen Ansätzen war noch freies Diphenylketimin 1 enthalten. Solch eine Probe schied nach mehrwöchigem Stehenlassen geringe Mengen einer kristallinen Substanz ab. Das ¹H-NMR-Spektrum mit einem Singulett bei 5.17 ppm neben den aromatischen Protonen im Verhältnis 1:10 und die C=N-Valenzschwingung im IR-Spektrum bei 1610 cm⁻¹ (KBr) verwiesen auf das Iminal 45. Die Bestätigung erbrachten die Analyse und der Vergleich mit dem Produkt aus der Reaktion zwischen Formaldehyd und dem Ketimin 1 (Seite 60).



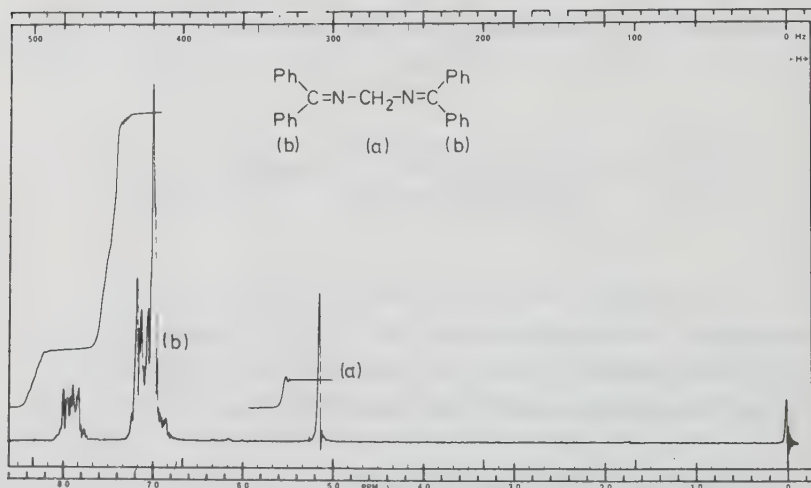


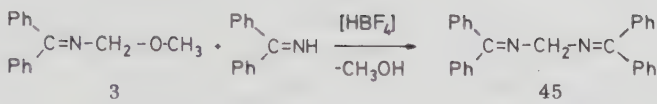
Abbildung 14: ^1H -NMR-Spektrum von Bis-N-diphenylmethylenamino-methan 45 (D_6 -Benzol)

Es galt nun, diesen Weg zu einem präparativ brauchbaren Verfahren auszubauen.

Durch Erhitzen äquimolarer Mengen Ketimin 1 und N,O-Acetal 3 unter Anlegen eines Vakuums zur Entfernung des Methanols wird die Umsetzung nicht sonderlich beschleunigt. Nach zehn Stunden bei $70\text{--}80^\circ\text{C}$ bildet sich nur etwa 10 Prozent Iminal 45. Unter Säurekatalyse mit 4-Toluolsulfonsäure und Schwefelsäure zeigt die Mischung beim Anlegen des Vakuums durch heftiges Aufschäumen das Abdestillieren des Alkohols an. Höhere Temperaturen als 60°C sind jetzt zu vermeiden, da zusätzlich ölige Beiprodukte entstehen. Mit Ausbeuten von 60-70 Prozent ist dieser Weg schon präparativ gangbar.

Allen Säuren überlegen ist jedoch Tetrafluoroborsäure. In geringen Mengen der Mischung zugesetzt, führt sie die Synthese innerhalb 1-2 Stunden bei 50°C im Feinvakuum zu Ausbeuten

von 90 - 95 Prozent.



1.7.2 Zum Reaktionsablauf

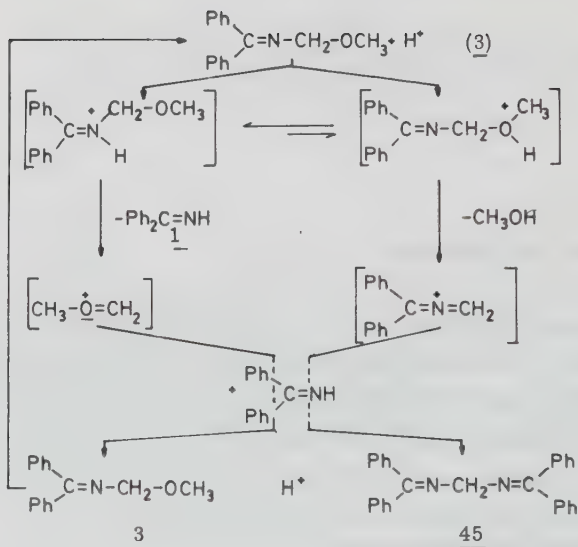
Die bevorzugte Spaltung eines Ketimin-N,O-acetals ist die Trennung der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung. Dies hatten die Acylspaltung und die saure Hydrolyse gezeigt. Das Salz von 3 mit Tetrafluoroborsäure (3a) ist am Stickstoff protoniert. Wie ist demnach die Abspaltung von Methanol zu verstehen, die eine Protonierung des Sauerstoffs und Trennung der Sauerstoff-Kohlenstoff-Bindung voraussetzt?

Im Ansatz ist als Nukleophil nur das Diphenylketimin 1 enthalten. Ein stickstoffprotoniertes Acetal 3, das Ketimin abspaltet, kann nur mit freiem Ketimin zum Ausgangsacetal 3 kombinieren (Weg A).

Im Gleichgewicht ist auch die weniger günstige Protonierung des Sauerstoffes denkbar. Spaltet sich aus diesem Salz Methanol ab und wird im Vakuum entfernt, so kann der Rest nur mit dem Ketimin zum gewünschten Iminal 45 reagieren (Weg B).

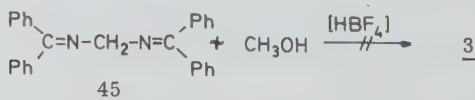
Weg A

Weg B



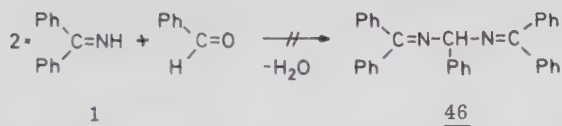
Jedoch ist die Entfernung des Methanols im Vakuum nicht zum Gelingen der Synthese erforderlich, wie ich später feststellte. Eine Mischung von Diphenylketimin 1 und Ketimin-N,O-acetal 3 scheidet nach Zusatz von katalytischen Mengen Tetrafluoroborsäure auf dem Wasserbad bei 50°C innerhalb ein bis zwei Stunden das Iminal in hoher Reinheit kristallin ab.

Da der Alkohol nicht aus dem Gleichgewicht entfernt wird, muß dessen Abspaltung ein irreversibler Schritt sein. Dies bestätigt das Verhalten einer Probe des Iminals 45 in Methanol, die auch unter Säurezusatz unverändert bleibt.

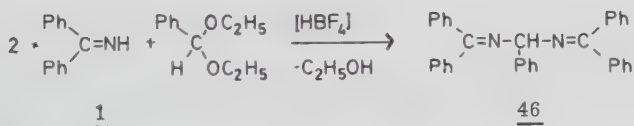


1.7.3 Iminale aus aromatischen Aldehyden

Auch Benzaldehyd kondensiert nicht mit dem Ketimin 1 zum Iminal 46.

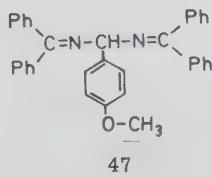


Hier ist dagegen das Benzaldehydacetal ein geeigneter Ausgangsstoff. Im Gegensatz zum Formaldehydacetal kann der Alkohol im Vakuum entfernt werden, ohne daß Acetal mit übergeht.

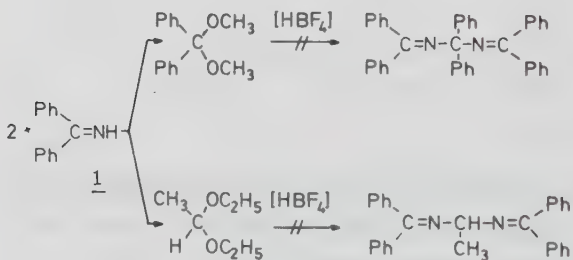


Dabei ist Tetrafluoroborsäure wiederum der geeignete Katalysator.

Auf dem gleichen Wege ist auch Anisaldehyd-diethylacetal in Bis-diphenylmethylenamino-(4-methoxy-phenyl)-methan (47) umzuwandeln.



Erst beim Benzophenon-dimethylacetal versagt dieses Prinzip. Ebenso scheitert der Einsatz von Acetalen enolisierbarer Aldehyde, wie Acetaldehyd, die eher in die Enolether zu zerfallen scheinen.



1.8 DIPHENYLKETIMIN ALS SEKUNDÄRES AMIN

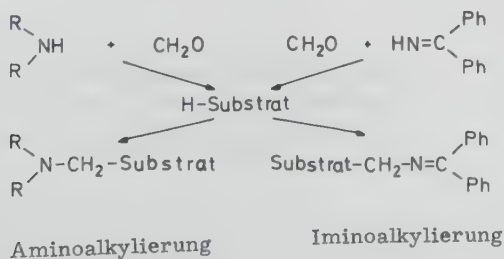
1.8.1 Analogiebetrachtung und Zusammenfassung

Die Alkylierung des Diphenylketimins 1 mit Chlormethyl-ethern oder Iminium-halogeniden sowie die MANNICH-Kondensation führten zu Ketimin-N,O-acetalen bzw. -N,N-acetalen. Hierin tritt das Ketimin an die Stelle eines sekundärenamins.
(Kapitel 1.2 und 1.3)

Das unterschiedliche Verhalten zwischen N,O- und N,N-Acetalen sekundärer Amine und des Diphenylketimins wird entscheidend geprägt durch die verringerte Fähigkeit des Iminstickstoffes, ein benachbartes positives Kohlenstoffatom mesomer zu stabilisieren. Dies zeigt sich sehr deutlich bei den Acylspaltungen, die nie zu einer Chlormethylverbindung des Ketimins geführt haben. Wie schwach die Mesomeriefähigkeit des Iminstickstoffes ist, läßt sich am Beispiel des quartären Ammoniumsalzes 9a abschätzen. Die Beständigkeit gegenüber siedendem Wasser - vergleichbare quartäre Salze von Chlormethyl-ethern^{13, 17)} und -aminen²⁵⁾ hydrolysieren in Wasser spontan - macht dies sehr deutlich (siehe Seite 23).

1.8.2 α -Iminoalkylierung

Die MANNICH-Kondensation fassen HELLMANN und OPITZ⁵²⁾ unter dem Oberbegriff α -Aminoalkylierung zusammen. Auf das Diphenylketimin übertragen, müßte man von einer α -Iminoalkylierung sprechen.

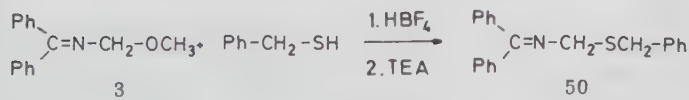


Der erwähnte große Unterschied in der Mesomeriefähigkeit zwischen Amin- und Iminstickstoff muß Iminoalkylierungen sehr erschweren. Mit der Darstellung des Iminals 45 scheint zum erstenmal eine Iminoalkylierung gelungen zu sein, wenn man Diphenylketimin 1 als Substrat auffaßt, das durch das Ketimin-N,O-acetal 3 iminoalkyliert wird. Auf diesem Wege scheint sich eine Möglichkeit zu bieten, auf der weitere Iminoalkylierungen mit anderen Substraten gelingen könnten.

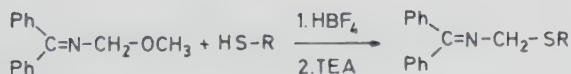
1.9 IMINOALKYLIERUNGEN

1.9.1 Mercaptane als Substrat

Merkaptane bieten sich als Substrat wegen der hohen Nukleophilie des Schwefels an. Entsprechend der Iminalsynthese versuchte ich zunächst, das hoch siedende Benzylmercaptan mit dem Ketimin- N,O -acetal 3 unter Zusatz von Tetrafluoroborsäure zu alkylieren, wobei der Alkohol im Vakuum entfernt wurde. Dies gelang und führte zum Ketimin-N,S-acetal 50. Es waren größere Mengen Katalysatorsäure nötig, wodurch ein Teil des N,S-Acetals als Salz anfiel und mit Triethylamin deprotoniert werden mußte.



Bald zeigte sich auch hier, daß der Alkohol nicht notwendigerweise durch ein Vakuum entfernt werden mußte. In siedendem Benzol alkylierte das N,O-Acetal 3 auch die niedrig siedenden Mercaptane in guten Ausbeuten. Nach zweistündigem Erhitzen der äquimolaren Mischung von 3 und Merkaptal mit Tetrafluoroborsäure wurde nach Erkalten die Säure mit Triethylamin gebunden, vom Salz abfiltriert und das N,S-Acetal im Feinvakuum gereinigt.



Verb.	R	Verb.	R
48	C ₂ H ₅	50	CH ₂ -C ₆ H ₅
49	C ₃ H ₇	51	C ₆ H ₅

Damit sind auch Ketimin-N,S-acetale leicht zugänglich, deren Synthese über Chlormethyl-sulfide nicht gelungen war.

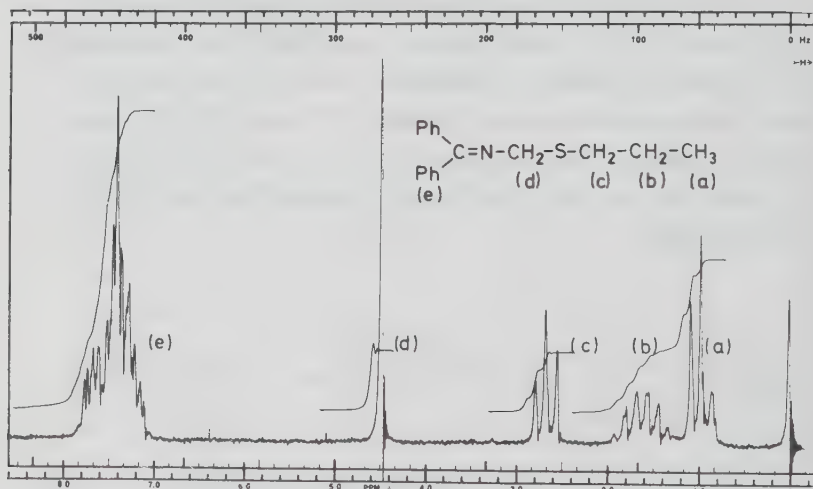
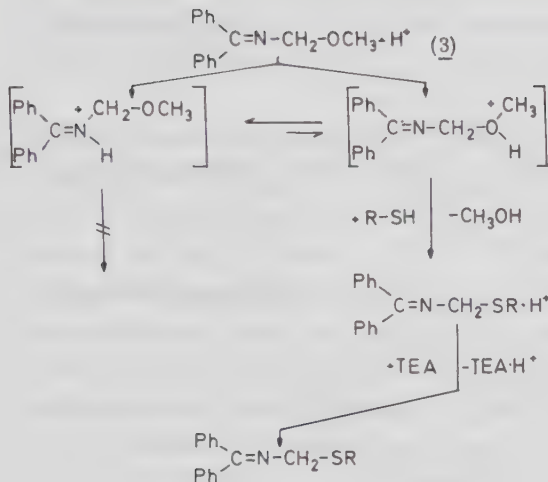


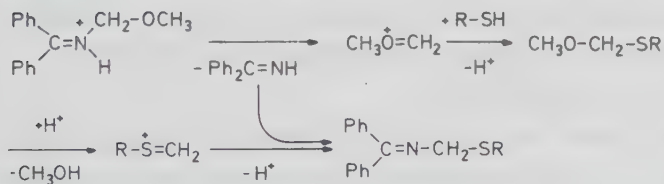
Abbildung 15: ^1H -NMR-Spektrum von 1-Propylthio-N-diphenyl-methylen-methylamin 49 (CCl_4)

1.9.2 Zum Reaktionsablauf

Die Iminoalkylierung der Mercaptane ist entsprechend Weg B bei der Iminalsynthese (Seite 64) zu formulieren.

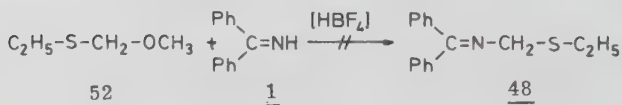


Es ist auch ein Weg denkbar, bei dem das am Stickstoff protonierte N,O-Acetal das Ketimin abspaltet und ein stabilisiertes Oxoniumion bildet. Dieses könnte das Merkaptan zu einem S,O-Acetal alkylieren. Dessen weitere Spaltung unter Verlust von Methanol zu einem stabilisierten Sulfoniumion würde dann der Thioalkylierung des Ketimins zum Ketimin-N,S-acetal vorausgehen. Damit wäre dies keine Iminoalkylierung sondern eine Thioalkylierung.

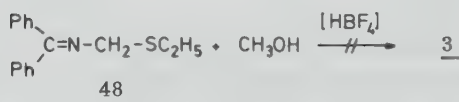


Ein einfacher Versuch schließt diesen Weg aus. 1-Ethylthio-

1-methoxy-methan 52 ergibt mit Diphenylketimin 1 unter vergleichbaren Bedingungen nicht das Ketimin-N,S-acetal 48.

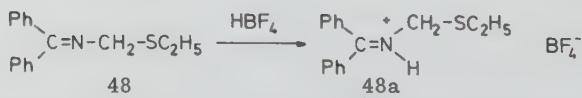


Entscheidend für das Gelingen der Iminoalkylierung ist, daß wie bei der Iminalsynthese der letzte Schritt, die Abspaltung des Alkohols und die Anlagerung von Mercaptan, irreversibel ist. Dies belegt ein Versuch mit dem Ketimin-N,S-acetal 48 und Tetrafluoroborsäure in Methanol. Es entsteht nicht das N,O-Acetal 3.



1.9.3 Protonierung und Alkylierung von Ketimin-N,S-acetalen

Wie das N,O-Acetal 3 wird auch das N,S-Acetal 48 durch Tetrafluoroborsäure am Ketiminstickstoff protoniert. Dies zeigt die Tieffeldverschiebung der Methylenprotonen im ^1H -NMR-Spektrum des Salzes 48a.

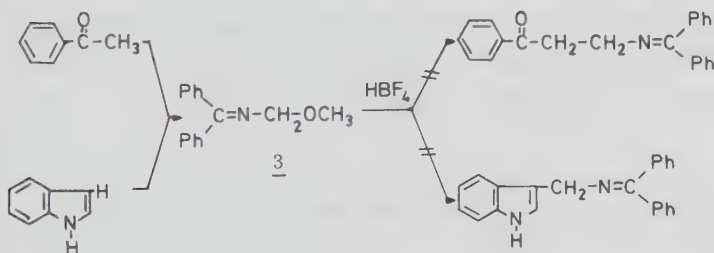


Auch hier wird wie bei den Salzen 3a, b und c des N,O-Acetals 3 die Lage der C=N-Valenzschwingung durch die Protonierung kaum beeinflusst. (1620 cm^{-1} (48) ; 1615 cm^{-1} (48a).

Mit Methylfluorosulfonsäure-ester und Trimethyloxonium-tetrafluoroborat ergibt 48 kein reines Salz. Auch bei tiefen Temperaturen führt die Alkylierung zur Zersetzung, wobei man Hinweise im ^1H -NMR-Spektrum auf eine Stickstoff- und eine Schwefelalkylierung findet.

1.9.4 Versuche zur Iminoalkylierung CH-acider Verbindungen

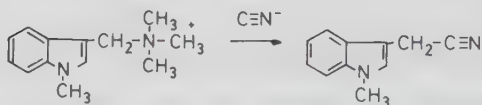
Die Aminoalkylierung CH-acider Verbindungen stellt die MANNICH-Kondensation im eigentlichen Sinne dar. Als Substrat für Iminoalkylierungen setzte ich Acetophenon sowie Indol ein, deren leichte Aminoalkylierung bekannt ist^{53, 54)}.



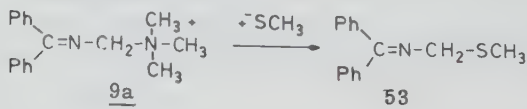
Die äquimolare Mischung von CH-acider Verbindung und Ketimin-N,O-acetal 3 versetzte ich dazu mit wechselnden Mengen Tetrafluoroborsäure. Sowohl in Benzol als auch ohne Lösungsmittel unter Anlegen eines Vakuums trat in keinem Fall eine Alkylierung ein. Zumeist war Zersetzung zu öligen Produkten die Hauptreaktion.

1.9.5 Iminoalkylierungen über das quartäre Ammonium-jodid
9a des Ketimin-N,N-acetals 9

Die Trimethylammonium-gruppe quartärer Salze von MANNICH-Basen, die kein β -ständiges Proton tragen, kann nukleophil substituiert werden. Dies zeigen SNYDER und ELIEL⁵⁵⁾ am Methojodid des N-Methyl-gramins.

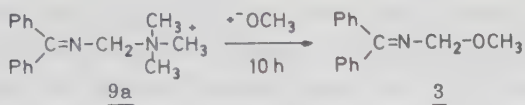


In absolutem Alkohol ist das Quartärsalz 9a mit Mercaptan-anionen in das N,S-Acetal überführbar. Zur Darstellung von 1-Methylthio-N-diphenylmethylen-methylamin (53) ist dieser Weg geeigneter als die Alkylierung über das N,O-Acetal 3. Das Natriumsalz des Methylmercaptans ist angenehmer zu handhaben als der gasförmige Thioalkohol.



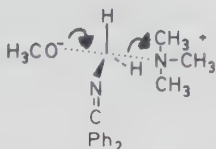
Die Ausbeute an Ketimin-N,S-acetal 53 ist nach drei- bis vierstündigem Erhitzen mit 60-70 Prozent geringer als nach ersterem Verfahren.

Auch Alkoholatanionen werden auf diese Weise iminoalkyliert. Doch zeigt schon die Reaktionsdauer von zehn Stunden für eine 60-prozentige Ausbeute die Grenze der Reaktion auf.



Als unabhängige Synthese zu Ketimin-N,O-acetalen ohne Verwendung des Chlormethyl-ethers ist dieser Weg interessant.

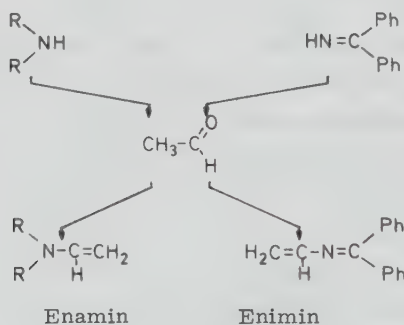
Diese Iminoalkylierung läuft im alkalischen Bereich ab. Die Bildung eines positivierten Kohlenstoffs, der mesomeriestabilisiert ist, dürfte hier recht unwahrscheinlich sein. Ein Ablauf nach einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus ist eher anzunehmen.



2 ENIMINE UND DEREN REAKTIONEN

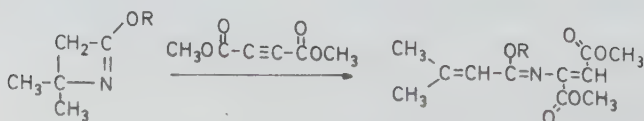
2.1 EINLEITUNG

Die bislang behandelten Ketimin-acetale sind Derivate der nicht enolisierbaren Aldehyde Formaldehyd oder Benzaldehyd. Tragen Aldehyde oder Ketone in 1-Stellung acide Wasserstoff-atome, so ist das Reaktionsprodukt mit sekundären Aminen im allgemeinen nicht das Acetal (Aminal) sondern ein Enamin. Enamine mit einem Ketimin an Stelle des sekundärenamins sind dann als Enimine zu bezeichnen.

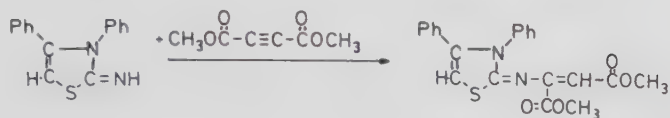


Die Suche in der Literatur nach Vertretern mit einer Eniminstruktur wird durch unterschiedliche Bezeichnungsweisen erschwert. Üblich ist die Benennung N-Alkyliden-vinylamin.

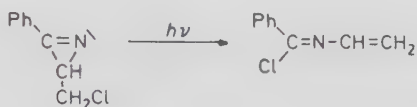
Diese verwenden auch AUE und THOMAS⁵⁶⁾ für ein Enimin, das durch Umsetzung eines Iminoethers mit Acetylendicarbonsäuredimethylester gewonnen wurde.



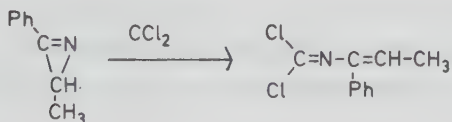
Japanische Autoren⁵⁷⁾ addierten ein Iminothiazolidin an Acetylendicarbonsäure -dimethylester.



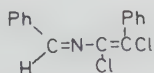
PADWA⁵⁸⁾ berichtete aus der Photochemie der 2-Hydroxi-methyl-2H-azirine über das Auftreten eines Enims mit der Iminogruppe als Teil eines Imidoylhalogenids.



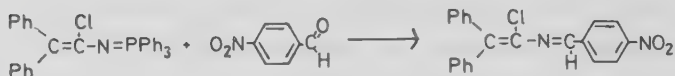
Bei HASSNER⁵⁹⁾ diente das Aziringerüst ebenfalls als Vorstufe zu einem Enimin. Die Addition von Dichlorcarben führte zum N-(Dichlor-vinyliden)-1-(1-phenyl-propenyl)-amin.



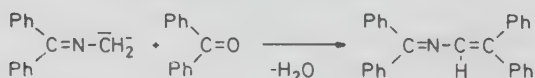
Auch das folgende Derivat beschrieb er:



Halophosphinimine kondensierten PARTOS und RATT⁶⁰⁾ in einer WITTIG-Reaktion mit 4-Nitro-benzaldehyd allerdings in sehr geringen Ausbeuten.

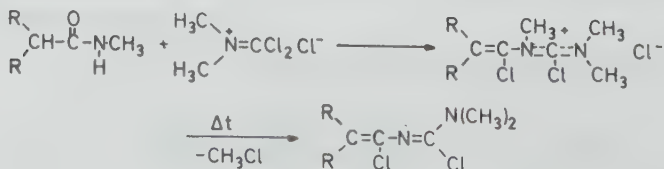


Interessant ist die Addition des Anions von N-Diphenyl-methylen-methylamin an Benzophenon. Unter bestimmten Bedingungen schließt sich eine Dehydratisierung zum Enimin an.



KAUFFMANN⁶¹⁾ nennt dies eine nukleophile Iminoalkylierung. Die Iminoalkylierung des Kapitels 1.9 ist damit genauer als elektrophile Iminoalkylierung zu bezeichnen.

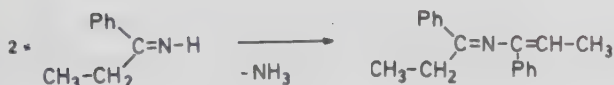
Eine größere Anzahl Enimine, deren Iminfunktion zu einem Chloroformamidin gehört, bilden sich aus Dichlormethyleniminiumsalzen und Säureamiden nach thermischer Eliminierung von Methylchlorid.



VIEHE und JANOUSEK⁶²⁾, die über diese Reaktion berichten, verwenden den Ausdruck 2-Azabutadien für die Eniminstruktur.

Erst kürzlich bei BAUMGART⁶³⁾ findet sich in einem Referat über Synthesen mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester die Bezeichnung Enimin.

Die Selbstkondensation von Ethyl-phenylketimin ergibt unter Ammoniakabspaltung eine Eniminstruktur. Sie wird von den Autoren MOREU und MIGNONAC⁶⁴⁾ als Ketisoketimin bezeichnet.

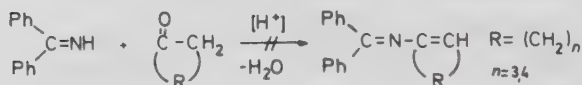


Diese Aufstellung macht deutlich, daß Enimine bislang mehr oder weniger zufällige Produkte in Synthesen mit anderen Zielen gewesen sind. Eine systematische Beschäftigung mit dieser Stoffklasse scheint lohnenswert.

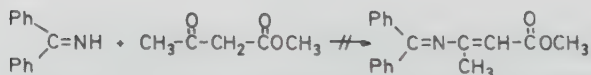
2.2 KONDENSATION VON DIPHENYLKETIMIN MIT ENOLISIERBAREN KETONEN

2.2.1 Syntheseversuche

Cycloalkanone, offenkettige Aldehyde und Ketone gehen mit Diphenylketimin 1 keine Kondensation ein.



Mit Acetessigsäure-methylester versuchte ich, mittels abgewandelter Reaktionsbedingungen eine Kondensation zu ermöglichen.

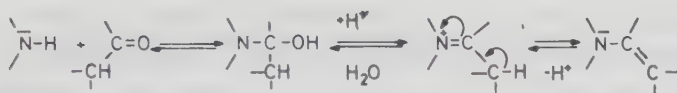


Eine Katalyse weder mit 4-Toluolsulfonsäure, Tetrafluoroborsäure noch mit Lewis-Säuren wie Zinkchlorid oder Bortrifluorid in Benzol oder Chloroform bewirkte die Abscheidung von Reaktionswasser. Die Ausgangsprodukte blieben unverändert.

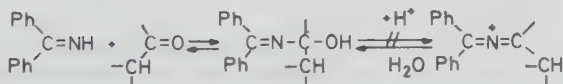
2.2.2 Diskussion

Der Ablauf einer Enaminsynthese mit sekundären Aminen ist hinlänglich bekannt. Auf der Stufe des Halbaminals führt die

Protonierung am Sauerstoff zur Wasserabspaltung unter Bildung eines Iminium-kations. Dieses verliert ein β -ständiges Proton zum Enamin⁶⁵⁾.



Dieser Weg kann mit Diphenylketimin als sekundärem Amin nicht ablaufen. Zum einen sei an die Säureempfindlichkeit des Ketimin-N,O-halbacetals 24 mit Formaldehyd erinnert, die immer zur Abspaltung der Ketoverbindung geführt hat, zum anderen hat die Acylspaltung des Ketimin-N,O-acetals 3 gezeigt, daß der Sauerstoff ein benachbartes positives Kohlenstoffatom besser als der Iminstickstoff mesomer stabilisieren kann. Damit ist der notwendige Schritt, die Wasserabspaltung aus einem N,O-Halbacetal, nicht möglich.

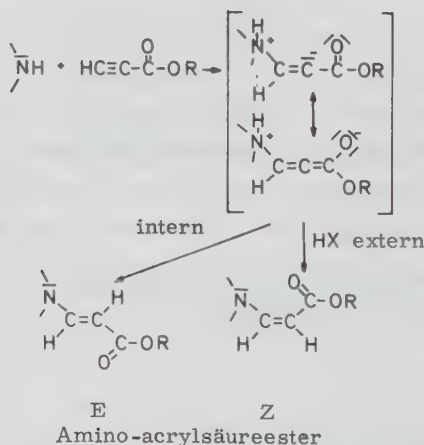


Dies zwingt, andere Wege zu versuchen, bei denen keine Wasserabspaltung nötig ist.

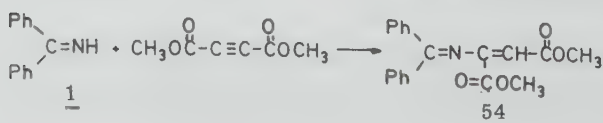
2.3 ENIMINO-CARBONESTER

2.3.1 Addition von Diphenylketimin an aktivierte Acetylene

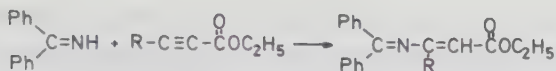
Die Ketogruppe erleichtert die Addition eines Nukleophils an die Dreifachbindung. Aus dem mesomeriestabilisierten Zwitterion führt die interne Protonenwanderung vom Stickstoff zum Kohlenstoff zu einer cis-Addition und damit zum E-Amino-acrylsäureester^{66, 67)}. Die externe Protonierung soll überwiegend eine trans-Addition sein und den Z-Amino-acrylsäureester liefern.



Die Anlagerung von Iminen ist anscheinend noch nicht untersucht. Beim Vermischen äquimolarer Mengen Diphenylketimin 1 und Acetylendicarbonsäure-dimethylester in Methylenchlorid deutet die positive Wärmetönung die Addition an.



Entsprechend, aber weniger heftig, entstehen mit Propiol- und Phenylpropioisäure-ethylester 2-Diphenylmethylenamino-acrylsäureester.



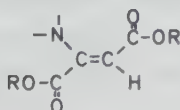
Verb.	R	Verb.	R
55	H	56	C ₆ H ₅

Alle Enimino-carbonsäureester 54 - 56 zeichnen sich durch hohe thermische Beständigkeit aus. Die hochviskosen Z/E-Isomere gehen zwischen 165°C (54) und 210°C (55) unzersetzt im Feinvakuum über.

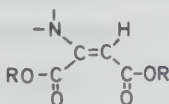
Im IR-Spektrum von 55 tritt die Estercarbonylbande bei 1705 cm⁻¹ neben der Bande der olefinischen Doppelbindung bei 1625 cm⁻¹ deutlich hervor.

2.3.2 Konfigurationszuordnung

HUISGEN⁶⁸⁾, TRUCE und BRADY⁶⁹⁾, WINTERFELDT⁷⁰⁾ und DOLFINI⁷¹⁾ haben fast gleichzeitig die Konfiguration von 2-Aminoacrylsäureester zur Z- oder E-Form sowie der Addukte von sekundären Aminen an Acetylendicarbonsäure zur Amino-fumar- oder -maleinsäurereihe untersucht.



Amino-fumarsäurereihe



Amino-maleinsäurereihe

Hierbei hilft die ^1H -NMR-Spektroskopie, die Zuordnung zu treffen. Die Z/E-Gemische der sekundären Aminaddukte wandeln sich schnell bei Temperaturzufuhr in die thermodynamisch stabilere E-Form um.

Die Derivate des Diphenylketimins (54 - 56) sind im Rohprodukt und auch nach der Destillation noch Isomerengemische, wie das ^1H -NMR-Spektrum zeigt.

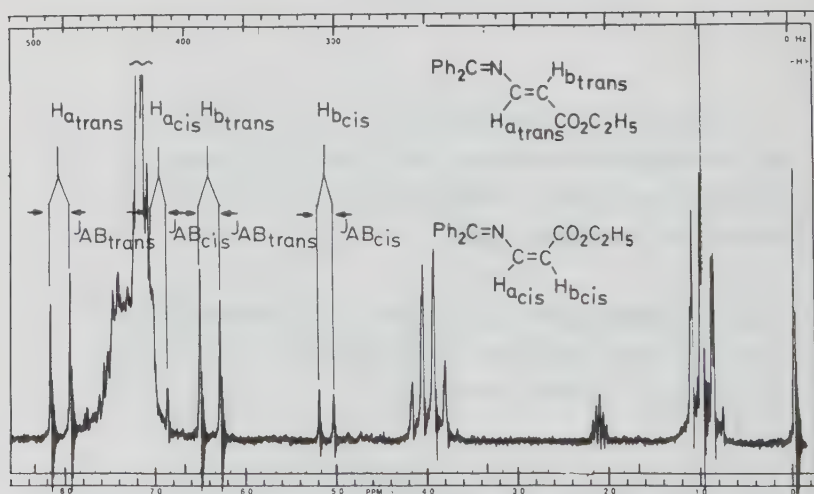


Abbildung 16: ^1H -NMR-Spektrum von E/Z-2-Diphenylmethylenaminoacrylsäure-ethylester 55 (D₆-Benzol)

Die unterschiedlichen Kopplungskonstanten von cis- und trans-ständigen Protonen an Olefinen²⁹⁾ helfen bei der Zuordnung der Signale. Somit sind die Dubletts bei 8.10 und 6.43 ppm dem E-Isomeren und das halb von den Aromatenprotonen überlagerte Dublett bei 7.00 und das bei 5.15 ppm dem Z-Isomeren zuzuordnen. Die Lage des Protons H_{acis} bzw. H_{atrans} bei tieferem Feld als H_{bcis} bzw. H_{btrans} ergibt sich aus dem Vergleich mit 54 und 56.

Den Enimino-carbonestern 54 und 56 fehlt die vicinale Kopplungskonstante der olefinischen Protonen. Im Vergleich mit 55 darf das jeweils tiefere Signal der E-Form zugeordnet werden. Dieses wird im Verlaufe der thermischen Isomerisierung angereichert.

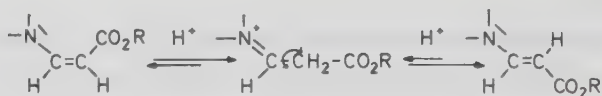
Auffällig sind die Reaktivitätsunterschiede zwischen sekundären Aminen und Diphenylketimin bezüglich der Addition an die aktivierten Acetylene. Während sich Diethylamin und Propiolsäure-ethylester in stark exothermer Reaktion vereinigen, ist die Addition des Imins bei Raumtemperatur erst nach 10 Stunden vollständig. Die geringe Basizität des Ketimins dürfte hierfür verantwortlich sein.

2.3.3 Isomerisierungen

Die Erwärmung führt wie bei den Derivaten der sekundären Amine zur Anreicherung der thermodynamisch stabileren E-Form. Beim Iminaddukt an Acetylendicarbonsäure-dimethylester bleibt auch nach längerem Erhitzen mit und ohne Säurezusatz ein geringer Anteil des Z-Isomeren im ^1H -NMR-Spektrum erkennbar. Dadurch wird vermutlich auch die Kristallisation verhindert.

Deutlich unterscheiden sich die Isomerisierungsgeschwindigkeiten. Addukte von sekundären Aminen an Propiolsäure-ethylester liegen schon nach kurzer Zeit in der stabileren E-Form vor. Dies ist bei 55 und 56 anders. Trotz der sehr hohen Siedepunkte (54: $165^\circ\text{C}/0.1$ Torr und 55: $210^\circ\text{C}/0.2$ Torr) liegt nach der Destillation noch ein nachweisbarer Anteil an Z-Isomerem vor. Unter Säurekatalyse kann die Isomerisierung beschleunigt werden. Jetzt fällt die E-Form von beiden kristallin an.

Der von HUISGEN⁷²⁾ diskutierte Mechanismus der intramolekularen Isomerisierung führt über ein Iminiumion nach Protonierung der olefinischen Doppelbindung zur freien Drehbarkeit um die C-C-Bindung.



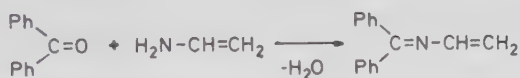
Die geringe Fähigkeit des Ketiminstickstoffes, ein Iminiumion auszubilden, mag die stark verlangsamte Isomerisierung erklären.

2.4 DARSTELLUNG EINES DIPHENYL-ENIMINS

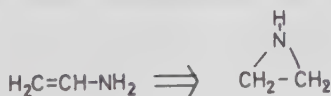
2.4.1 Planung der Synthese

Nach den mißlungenen Kondensationsversuchen von Diphenylketimin mit Ketonen und Aldehyden stellt sich das Problem eines anderen allgemeinen Syntheseweges.

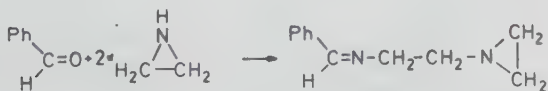
Denkbar wäre, ein Vinylamin mit Benzophenon zu kondensieren.



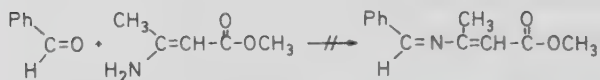
Dies scheitert an der Verfügbarkeit unsubstituierter Vinylamine. So liegt zum Beispiel das N-Vinylamin nicht in der offenen sondern in der Dreiringform als Ethylenimin vor⁷³⁾.



Dieses ist bereits mit Benzaldehyd kondensiert worden. Das Reaktionsprodukt hat keine Eniminstruktur⁷⁴⁾.

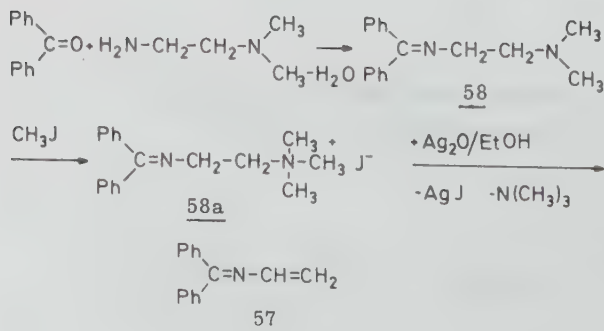


Erst β -Amino-crotonsäureester sind offene Vinylamine. Hier gelingt die Kondensation der Aminogruppe mit Benzaldehyd nicht.



Somit empfiehlt sich die Möglichkeit, die olefinische Doppelbindung in Konjugation zu einer vorhandenen Ketiminfunktion durch ein übliches Verfahren herzustellen.

Eine erste Überlegung benutzt die HOFMANN-Eliminierung zur Olefinsynthese. Das geeignete quartäre Ammoniumsalz 58a müßte aus Benzophenon und N,N-Dimethyl-ethylendiamin durch Kondensation und nachfolgende Alkylierung mit Methyljodid zugänglich sein. Die Elimination durch Erwärmen mit Silberoxid in Ethanol (Wasser könnte die Ketiminfunktion hydrolysieren) sollte dann zum N-Diphenylmethylen-vinylamin 57 führen.



2.4.2 Durchführung und Optimierung

Dieser Syntheseweg war prinzipiell durchführbar und lieferte das Diphenyl-enimin 57 in etwa 70-prozentiger Ausbeute, ausgehend vom quartären Ammoniumsalz 58a.

Das ^1H -NMR-Spektrum von N-Diphenylmethylen-vinylamin (57) ist typisch für ein monosubstituiertes Ethylenderivat. Das Proton a) koppelt sowohl mit dem cis-ständigen Proton b) als auch mit dem trans-ständigen Proton c). Wegen der größeren Kopplungskonstante zum trans-Proton c) ergibt sich das charakteristische Kopplungsmuster. Die Protonen b) und c) zeigen zusätzlich eine schwache geminale Kopplung.

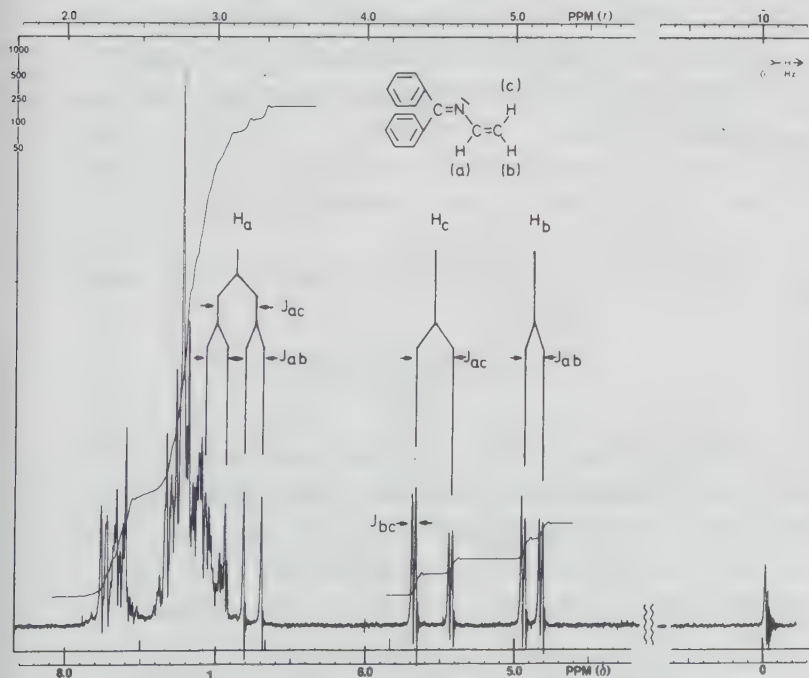
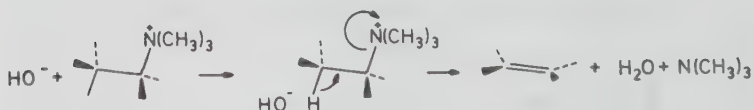


Abbildung 17: ^1H -NMR-Spektrum von N-Diphenylmethylen-vinylamin 57 (CDCl_3) Zur besseren Übersicht ist der Bereich zwischen 1 und 4 ppm ausgespart.

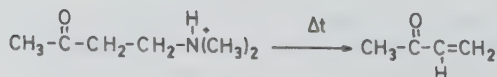
Die Kondensation des N,N-Dimethyl-ethylendiamins mit Benzophenon benötigt 4-Toluolsulfonsäure als Katalysator. Das quartäre Ammonium-jodid 58a fällt aus Ethanol kristallin an. Absolutes Ethanol als Lösungsmittel soll eine eventuelle Hydrolyse der Ketiminfunktion bei der anschließenden Erwärmung mit Silberoxid vermeiden.

Im Verlauf der Arbeiten mit dem Enimin 57 ergab sich ein abgewandelter Darstellungsweg. Er führte zu einer Verringerung des Arbeitsaufwandes bei gleichzeitiger Ausbeuteerhöhung und geht von weniger kostspieligen Reagenzien aus.

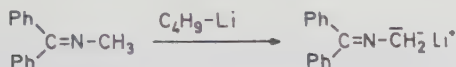
Der Einsatz von feuchtem Silberoxid zur HOFMANN-Eliminierung quartärer Ammonium-jodide stellt das klassische Verfahren dar⁷⁵⁾. Dabei löst ein Hydroxidion ein β -ständiges Proton ab, während gleichzeitig in einer bimolekularen Elimination (E_2) Trimethylamin aus dem Molekül verdrängt wird, und die Doppelbindung entsteht.



Ist das β -ständige Proton durch eine Nachbargruppe acidifiziert und entsteht ein energiearmes konjugiertes System, so verläuft die Eliminierung bereits sehr leicht auch ohne Zusatz von Silberoxid. Dies zeigt die Überführung der Salze von MANNICH-Basen in Vinylketone durch einfaches Erhitzen⁷⁶⁾.

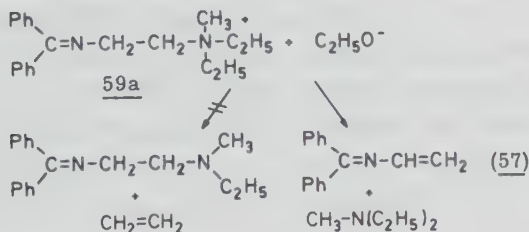


Mit starken Basen ist aus Benzophenon-N-methylimin ein Proton abspaltbar⁶¹⁾ (siehe auch Seite 78).



Von vergleichbarer Acidität dürfte das zum Iminstickstoff α -ständige Proton im N,N-Dimethyl-N'-diphenylmethylen-ethylen-diamin 58 sein. Damit ist der Einsatz des teuren Silberoxides nicht mehr erforderlich. Natriumalkoholat in wasserfreiem Ethanol reicht zur Eliminierung aus.

Weiterhin ist nicht unbedingt das N,N-Dimethyl-ethylen-diamin 58 erforderlich. Man kann auch vom N,N-Diethyl-ethylen-diamin 59 ausgehen und nach Quarternierung eliminieren. Die alternative Bildung von Ethylen unter Abspaltung des N-Ethyl-N-methyl-N'-diphenylmethylen-ethylen-diamins tritt wegen der höheren Acidität des zum Iminstickstoff näher stehenden Protons nicht auf.



Das Diethylderivat bringt Vorteile bei der Kondensation mit

Benzophenon. Die Siedepunktsdifferenz zwischen Benzophenon und dem kondensierten Ethylendiamin ist größer, was eine Reinigung erleichtert. Zudem ist N,N-Diethyl-ethylendiamin preiswerter.

Eine erhebliche Verringerung des Arbeitsaufwandes ist mit Natriumhydrid als Base zu erreichen. Es entfällt die Herstellung von absolutem Ethanol, der durch Methylenchlorid ersetzt werden kann. Da sich sowohl Natriumhydrid als auch das quartäre Ammonium-jodid 58a darin wenig lösen, ist eine Reaktionsdauer von 10-12 Stunden notwendig. Ein Erwärmen über Raumtemperatur ist zu vermeiden, da ölige Produkte mitentstehen.

Bessere Lösungseigenschaften hat das polar aprotische Dimethylformamid. Hierin zeigt die heftige Wasserstoffentwicklung bei Zugabe des Natriumhydrids die schnellere Reaktion an. Von Nachteil ist, daß Dimethylformamid nach Zugabe von Ether mit Wasser ausgeschüttelt werden muß. Hierbei zeigt sich die anfängliche Befürchtung, daß das Enimin 57 hydrolyseempfindlich ist, zumindest im alkalischen Milieu als unbegründet.

Als Alkylierungsmittel für Amine ist Methyljodid relativ teuer. Preisgünstiger ist Dimethylsulfat, das aber zumeist ölige Salze liefert. Geht man von reinem N,N-Dimethyl-bzw. -Diethyl-N'-diphenylmethylen-ethylendiamin aus, so kann man in einer Eintopfreaktion in Methylenchlorid zuerst mit Dimethylsulfat methylieren und dann zur Elimination Natriumhydrid zugeben. Die Gesamtreaktion liefert das Enimin 57 in 90-95-prozentiger Ausbeute.

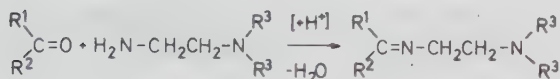
2.5 AUSWEITUNG DER ENIMINSYNTHESE

2.5.1 Kondensation von N,N-Dialkyl-ethylendiamin mit Aldehyden und Ketonen

Das beschriebene Syntheseprinzip für N-Diphenyl-vinylamin 57 bietet prinzipiell die Möglichkeit der Einbeziehung weiterer Aldehyde und Ketone.

Versuche zur Darstellung der N,N-Dialkyl-N'-methylen-ethylendiamine seien zuerst beschrieben.

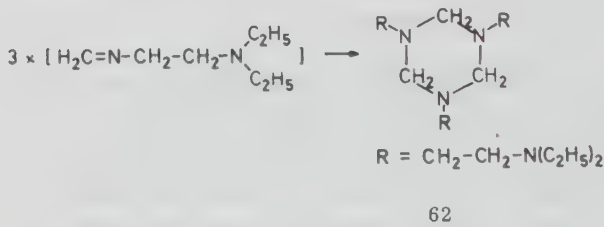
Die Kondensation gelingt nach den bekannten Methoden für Ketone und Aldehyde mit primären Aminen. Während beim Benzophenon 4-Toluolsulfonsäure in etwa halbmolarer Menge zur Katalyse nötig ist (die zweite basische Gruppe im Ethylen-diamin neutralisiert einen Teil der Säure), reagieren Benzaldehyd und Formaldehyd ohne Säurezusatz exotherm.



Verb.	R ¹	R ²	R ³
58	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃
59	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
60	C ₆ H ₅	H	CH ₃
61	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅
62	H	H	C ₂ H ₅ (liegt trimer vor)

Es überrascht, daß anscheinend keines dieser Ethylendiamine bislang beschrieben wurde. Lediglich ein Morpholinderivat wurde erwähnt⁷⁷⁾.

Formaldimine trimerisieren leicht zu 1,3,5-Hexahydro-triazinen⁷⁸⁾. Gleiches geschieht auch mit dem Derivat 62. Sowohl der sehr hohe Siedepunkt von 210°C/20 Torr als auch die fehlende C=N-Valenzschwingung im IR-Spektrum zeigen dies an.



Somit scheitert leider die weitere Umsetzung über Quarternierung und Eliminierung zu dem sicherlich interessanten und noch unbekannten unsubstituierten N-Methylen-vinylamin, das auch als 2-Aza-butadien Aufmerksamkeit verdient.



2-Aza-butadien

Auf enolisierbare Ketone und Aldehyde ist die Kondensation mit dem Ethylendiamin schlecht übertragbar. Ein Versuch mit Acetophenon zeigt, daß als Nebenreaktion eine Aldol-Kondensation abläuft. Diese wird durch die zweite basische Gruppe im Ethylendiamin noch begünstigt.

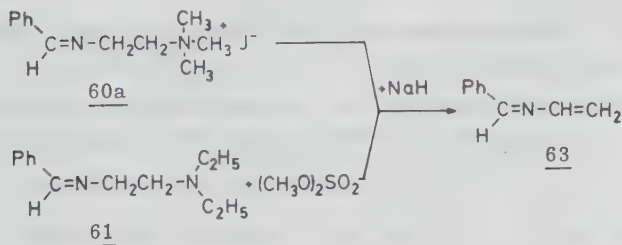
Die Herstellung der quartären Ammonium-jodide bereitet nach den allgemeinen Vorschriften des ORGANIKUMS⁷⁹⁾ keine Schwierigkeiten. Lediglich 59a fällt ölig an und kristallisiert

erst in der Kälte durch.

	Verb.	R ¹	R ²
$\text{Ph} \begin{array}{l} \diagup \\ \text{C}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{R}^1 \end{array} \text{J}^-$	58a	C ₆ H ₅	CH ₃
	59a	C ₆ H ₅	CH ₃
	60a	H	CH ₃

2.5.2 N-Phenylmethylen-vinylamin

Somit bleibt zunächst nur der Weg zum N-Phenylmethylen-vinylamin 63 entweder über das isolierte Ammoniumjodid 60a oder aus dem Ethylendiamin 61 nach dem Eintopfverfahren in Dimethylformamid mit Dimethylsulfat und Natriumhydrid. In beiden Fällen sind die Ausbeuten mit 90 - 95 Prozent gut.



Das ¹H-NMR-Spektrum von 63 entspricht dem des Diphenyl-enimins 57. Hierin sind jedoch alle vier Signale für das olefinische Proton a) von den Aromatenprotonen abgehoben. Diese sind durch eine Allylkopplung über die C=N-Bindung zum Aldiminproton d) jeweils verdoppelt. Die geminale Kopp-

lung von Proton b) und c) ist geringer als bei 57.

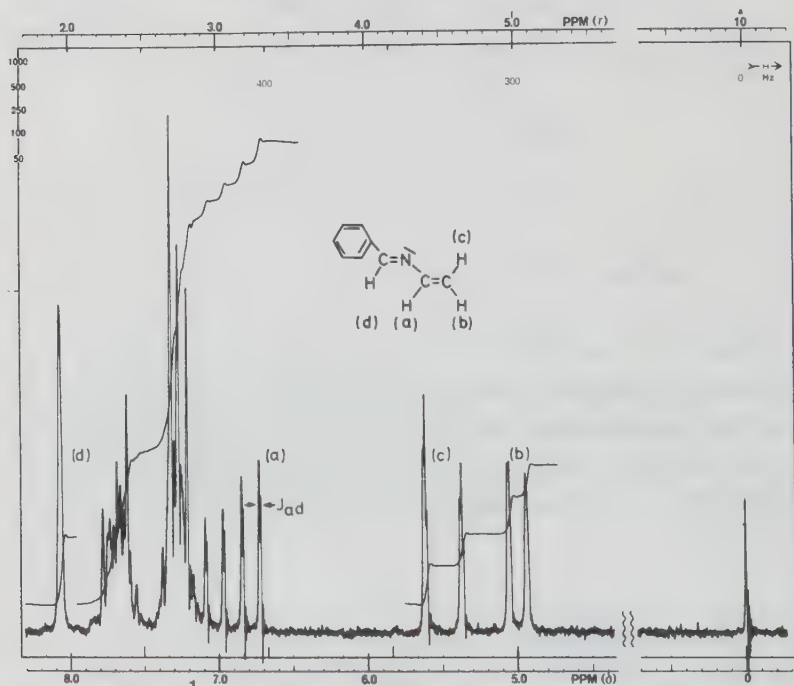


Abbildung 18: ^1H -NMR-Spektrum von N-Phenylmethylen-vinylamin 63 (CDCl_3). Zur besseren Übersicht ist der Bereich zwischen 1 und 4 ppm ausgespart.

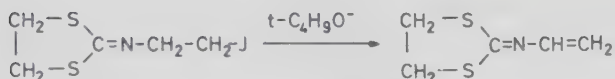
Beide Enimine (57 und 63) sind sehr empfindlich gegen hohe Temperaturen. Dabei ergibt vor allem 57 sehr leicht ein viskoses, schwer lösliches Öl. Ebenso reaktiv sind beide gegenüber Säurespuren. Schon mit geringen Mengen Eisessig geht vor allem 63 unter Wärmeentwicklung in ein braunes harziges Produkt über, das nicht analysiert werden konnte.

Das Enimin 63 reizt leicht die Augenschleimhäute und sollte deshalb vorsichtig gehandhabt werden.

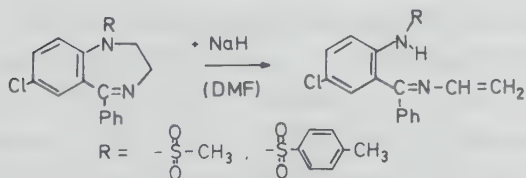
2.5.3 Weitere Literatur zu Eniminen

Die in der Einleitung erwähnte Schwierigkeit, in der Literatur Beispiele für Eniminstrukturen zu finden, veranlasste mich, die Hoechst AG um Hilfe bei der Suche mittels ihrer Datenbank zu bitten. Während der Arbeiten an der beschriebenen Eniminsynthese ergaben diese Nachforschungen zwei weitere Beispiele aus Laboratorien der Chemischen Industrie.

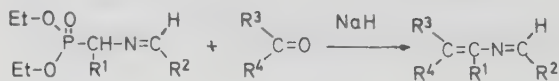
Von der Fa. Mitsubishi Chem. Ind wird in einer Patentschrift die Herstellung von 2-Vinylimino-1,3-dithiolan beschrieben⁸⁰⁾.



In einer Arbeit über 1,4-Benzodiazepine aus dem Forschungslaboratorium von Hoffman-LaRoche berichten FRYER, WINTER und STERNBACH⁸¹⁾ über ein N-Diphenylmethylen-vinylamin als Zwischenprodukt. Interessant ist, daß sie dabei eine Sulfonamidgruppe intramolekular eliminieren und ebenfalls mit Natriumhydrid in Dimethylformamid arbeiten.



Zum Abschluß meiner Arbeiten über Enimine erschien im Juliheft von SYNTHESIS 1977 eine Arbeit zur Darstellung mehrerer Enimine, die die Autoren DEHNET, FINET und LAVIELLE⁸²⁾ als 2-Azabutadiene auffassen. Ausgehend von Benzylidenaminoalkanphosphonaten, deren Anion sie mit aromatischen Aldehyden oder Ketonen kondensieren, kommen sie zu den unten aufgeführten Enimininen.



R ¹	R ²	R ³	R ⁴
H	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅
H	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅
H	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -	
CH ₃	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -	
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₅ -	

Diese Methode scheint recht universell anwendbar zu sein und führt zu guten Ausbeuten. Die von mir hergestellten Enimine 57 und 63 dürften auf diesem Wege nicht zugänglich sein.

Das allgemeine Interesse der 2-Azadienstruktur, wie sie in den Enimininen vorliegt, kommt auch in einem kürzlich erschienen Artikel (Oktober 1977) aus dem Arbeitskreis KAUFFMANN zum Ausdruck⁸³⁾. Die bereits von mir zitierte nukleophile Aminoalkylierung⁶¹⁾ (Seite 78) wird darin über siliciumorganische Verbindungen auf weitere Ketone und Aldehyde ausgedehnt.

2.6 IMINOALKYLIERUNGEN MIT ENIMINEN

2.6.1 Isolierung eines Aldimin-N,O -acetals

Bei dem Versuch, N-Phenylmethylen-vinylamin 63 mit Silberoxid in absolutem Ethanol aus dem quartären Salz 60a zu gewinnen, zeigte das ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes schon nicht das typische Bild für ein monosubstituiertes Ethylen. Die Verbindung enthielt neben dem Aldiminproton bei 8.45 ppm und einer Ethoxigruppe (erkennbar an den Signalen bei 3.4 und 1.2 ppm) noch ein Quartett bei 4.83 ppm und eine weitere Methylgruppe unter den Signalen der Ethoximethylgruppe. Die Ähnlichkeit mit dem Spektrum von 6 und 7, sowie die Banden des IR-Spektrums ($\text{C}=\text{N}$ -Valenzschw. 1640 cm^{-1} , $\text{C}-\text{O}$ -Valenzschwingung 1110 cm^{-1}) lassen der Verbindung leicht die Struktur eines Benzaldimin-N,O-acetals zuordnen.

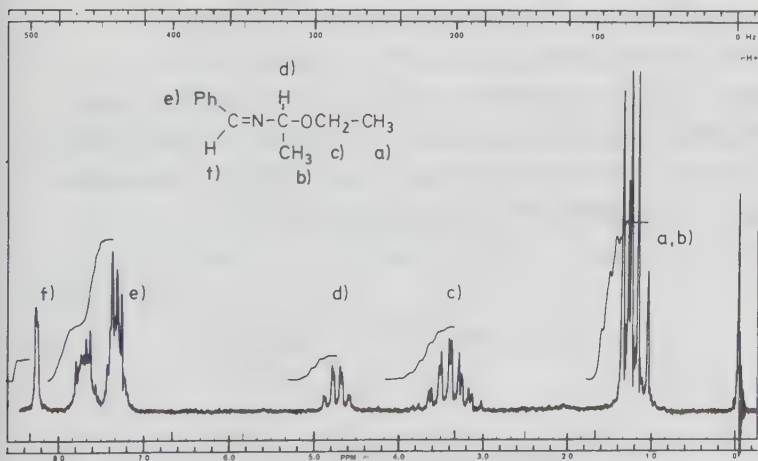


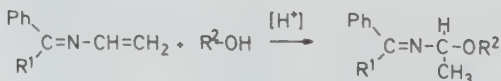
Abbildung 19: ^1H -NMR-Spektrum von 1-Ethoxy-N-phenylmethylethylamin 65 (CDCl_3)

Dieses ist dabei durch Anlagerung von Ethanol an das primär gebildete Enimin 63 entstanden, wie ein Ansatz mit dem Enimin selbst und Ethanol zeigt. Die Addition verläuft dabei im Sinne der Regel von MARKOVNIKOV und ist als eine Iminoalkylierung des Ethanol aufzufassen. Hiermit ist eine weitere Synthesemöglichkeit für Imin-N,O-acetale aufgefunden worden.

2.6.2 Alkohole und Thioalkohole als Substrat

Diese Reaktion sollte weiter anwendbar sein. N-Diphenylmethylen-vinylamin 57 ist gegenüber Alkoholen weniger reaktiv, wie die Herstellung des Enimins in Ethanol ohne Bildung von N,O-Acetal schon gezeigt hat. Die Anlagerung von Methanol gelingt nach 5-stündigem Erhitzen unter Rückfluß nur zu 25 Prozent.

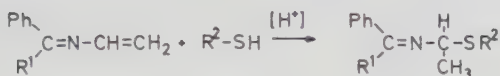
Wie die allgemeine elektrophile Addition an Olefine ist auch die Iminoalkylierung der Alkohole säurekatalysiert. In Gegenwart von geringen Mengen Eisessig ist die Addition auch an N-Diphenylmethylen-vinylamin 57 in kurzer Zeit vollständig. Jetzt ist ein Erwärmen möglichst zu vermeiden, da bei beiden Eniminen leicht unbekannte Nebenprodukte entstehen.



Verb.	R ¹	R ²
64	H	CH ₃
65	H	C ₂ H ₅
66	C ₆ H ₅	CH ₃
67	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ ⁺⁾

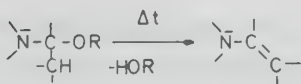
⁺⁾ Diese Verbindung ist identisch mit 6 aus Diphenylketimin und 1-Chlor-diethylether (Seite 6).

Gleichgut reagieren Mercaptane mit den Eniminen. Während in methanolischer Lösung nur das Mercaptan an N-Diphenyl-methylen-vinylamin 57 addiert wird, entsteht unter Säurekatalyse auch ein Teil des N,O-Acetals, weshalb man besser auf ein Lösungsmittel verzichtet und die flüssigen Reaktanten mischt.

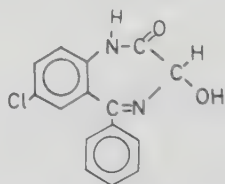


Verb.	R ¹	R ²
68	H	C ₂ H ₅
69	H	CH ₂ C ₆ H ₅
70	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅
71	C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅

Diese Ketimin bzw. Aldimin-N,O- und N,S-acetale mit der Acetalgruppe aus Acetaldehyd sind thermisch stabil, wie die unzersetzte Destillation zeigt. Damit stehen sie in Gegensatz zu solchen Acetalen mit sekundären Aminen, die beim Erwärmen leicht den Alkohol oder Thioalkohol abspalten und das Enamin bilden.

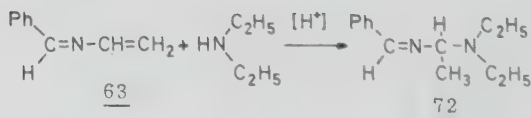


Zu erwähnen ist, daß das Benzodiazepinderivat Adumbran^R das Strukturelement eines Ketimin-N,O-acetals enthält. Hier handelt es sich um eine halbacetalartige Struktur, die bei Einbeziehung der Säureamid-carbonylgruppe auch Bestandteil einer Ketol- (Hydroxiketon)-Struktur ist.

Adumbran^R

2.6.3 Sekundäre Amine als Substrat

Die Addition von sekundären Aminen an das Enimin 63 erfordert Säurezusatz.



Das Aminoal 72 ist jedoch thermisch labil und vermag leicht Enamin abzuspalten. Ein reines Produkt mit Diethylamin ist nur in der Kälte beim Einsatz eines Überschusses an Amin erhältlich, der im Feinvakuum entfernt werden kann. Das so gewonnene Rohprodukt von 72 ist sowohl durch das ¹H-NMR-Spektrum im Vergleich mit den Aldimin-N,O-acetalen als

auch durch die Aldiminbande im IR-Spektrum bei 1640 cm^{-1} eindeutig charakterisiert.

Ein stabiles Addukt ist mit Diphenylketimin als sekundärem Amin unter Katalyse mit Eisessig zu gewinnen. Es resultiert ein Iminal, das eine Aldimin- und eine Ketiminfunktion beinhaltet. Diese sind im IR-Spektrum deutlich zu unterscheiden. Die Aldiminbande erscheint bei 1640 cm^{-1} und damit um 30 cm^{-1} zu höheren Wellenzahlen gegenüber der Ketiminbande verschoben.

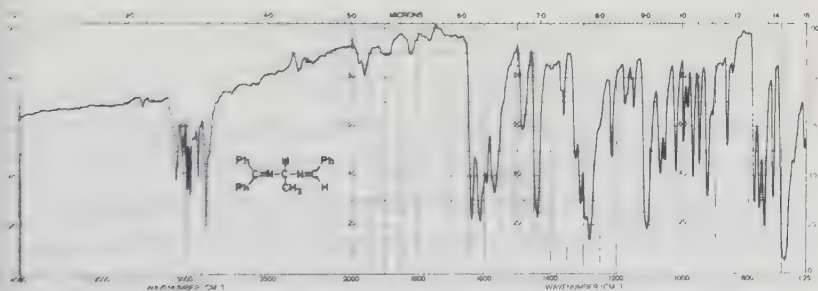


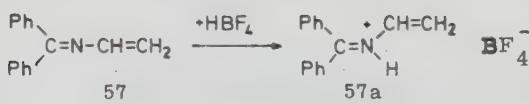
Abbildung 20: IR-Spektrum von 1-Diphenylmethylenamino-1-phenylmethylenamino-ethan 73 (KBr)

Die Addition an das Diphenyl-enimin 57 gelingt nicht. Hier scheint die Zersetzung des Enimins durch die Säure schneller zu verlaufen als die Addition des Ketimins.

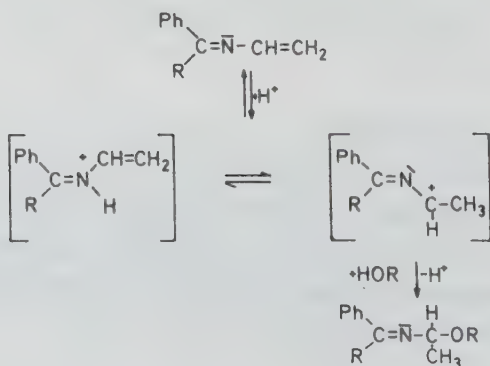
2.6.4 Zum Reaktionsablauf

Die Iminoalkylierung der Alkohole, Thioalkohole und Amine mit den Eniminen 57 und 63 ist als elektrophile Substitution über ein Carbeniumion möglich. Dies wird durch die Säurekatalyse unterstrichen.

Im Enimin stellen sowohl der Iminstickstoff als auch die olefinische Doppelbindung ein basisches Zentrum dar. Kinetisch bevorzugt wird die Protonierung des Stickstoffes sein, der eine größere Basizität als die Doppelbindung hat. Entsprechend ist vom Diphenylenimin 57 mit Tetrafluoroborsäure in Benzol ein Salz zu isolieren, das nach den Spektren am Stickstoff protoniert ist. Nach Zusatz von Triethylamin entsteht daraus wieder das Enimin.



Die im Gleichgewicht mögliche Protonierung der Doppelbindung führt zu einem positivierten Kohlenstoffatom. So lassen sich auch die Reaktivitätsunterschiede zwischen beiden Eniminen verstehen. Die verstärkte Konjugation durch den zweiten Aromaten im Diphenyl-enimin 57 erniedrigt die Basizität der Doppelbindung und erschwert deren Protonierung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der elektrophilen Addition an Olefine.

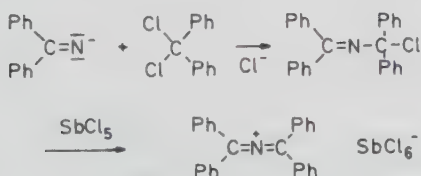


2.6.5 Mesomerie im protonierten Enimin

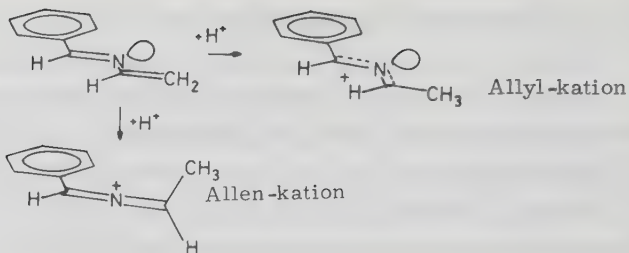
Die zuvor formulierte Mesomeriestabilisierung eines positiven Kohlenstoffatoms durch den Ketiminstickstoff bei der Acylspaltung (Kapitel 1.6) und der Iminoalkylierung mit dem N,O-Acetal 3 (Kapitel 1.9) erfolgte in Analogie zu der von Aminen über das freie Elektronenpaar des Stickstoffes.



Beschrieben haben SAMUEL und WADE⁵⁰⁾ ein solches Ion. Die Reaktion von Diphenylmethylenamin als Lithiumsalz bei tiefer Temperatur mit Dichlor-diphenylmethan führt zur kovalenten Chlormethylverbindung. Mit Antimon-pentachlorid entsteht ein Salz, dem die Autoren auf Grund IR-spektroskopischer Daten die 2-Aza-allenstruktur zuordnen.

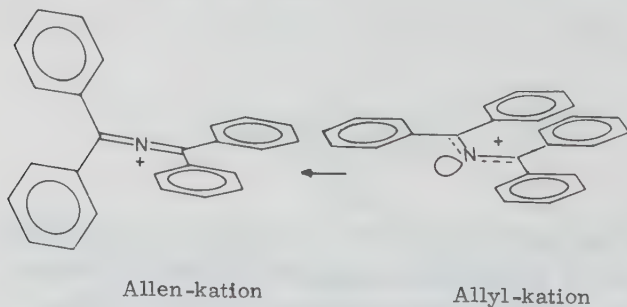


Nun ist aber zu berücksichtigen, daß der positivierte Kohlenstoff auch durch die Doppelbindungselektronen der C=N-Doppelbindung mesomer stabilisiert werden kann. Wie das Schema schon andeutet, kann solch ein Allylkation in der planaren Geometrie wie das Enimin vorliegen, da alle Atome sp²-hybridisiert sind.



Nach den Regeln für die Formulierung von mesomeren Grenzformeln von CHRISTEN⁸⁴⁾ ist das Aza-allenkation keine mesomere Grenzform des planaren Allylkations, weil hier nicht "alle Atome in allen Grenzstrukturen die gleiche Lage einnehmen".

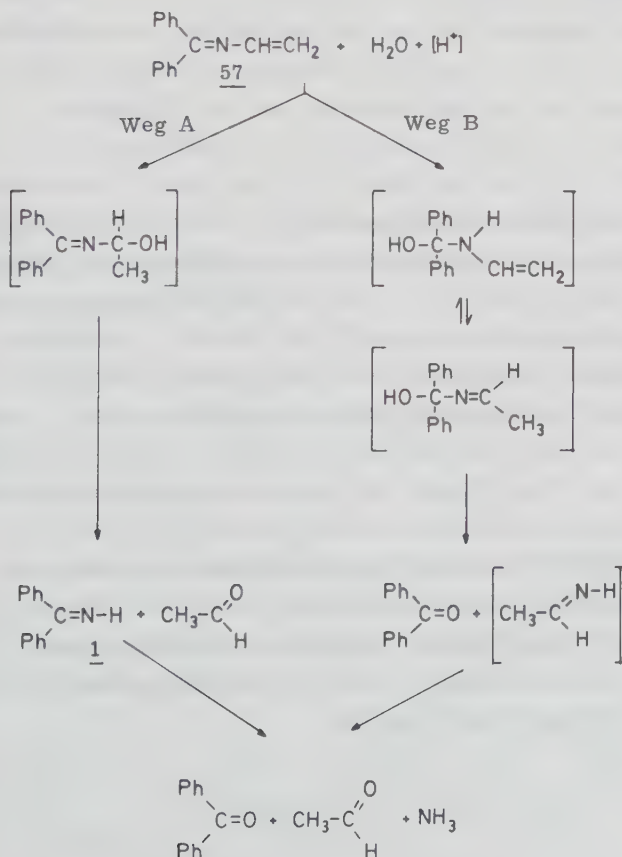
Von der Aza-allenstruktur des Kations von SAMUEL und WADE kann nicht unbedingt auf eine gleiche Struktur bei den Kationen der protonierten Enimine geschlossen werden. Zu beachten sind sterische Wechselwirkungen. Sie drängen das mit vier Phenylringen versehene Kation in die günstigere Allenstruktur.



2.6.6 Hydrolyse von Eniminen

In ⁸²⁾ wird die leichte Hydrolyse der 2-Azabutadiene zu den entsprechenden Aldehyden bzw. Ketonen beschrieben. Aus N-Diphenylmethylen-vinylamin 57 sind demnach Benzophenon, Acetaldehyd und das entsprechende Ammoniumsalz zu erwarten.

Dabei ist gemäß dem Schema ein Verlauf unter Anlagerung von Wasser an die olefinische Doppelbindung (Weg A) oder eine Addition an die Ketimindoppelbindung (Weg B) zu diskutieren.



Nach dreißig Minuten bei 40°C in Ethanol/Wasser (1:1) wird das Enimin 57 von 20-prozentiger Mineralsäure vollständig hydrolysiert. Während Benzophenon nach Ausschütteln mit Ether leicht zu identifizieren ist, bereitet der Nachweis des Acetaldehyds wegen dessen niedrigen Siedepunktes (20°C/ 760 Torr) mehr Schwierigkeit. Verschließt man das Reaktionsgefäß mit einem doppelt u-förmig gebogenen Rohr, das 2,4-Dinitrophenylhydrazin-reagenz enthält, so reagiert der beim Erwärmen entweichende Acetaldehyd zum Hydrazon. Durch einen Mischschmelzpunkt mit authentischem Material kann die Identität festgestellt werden..

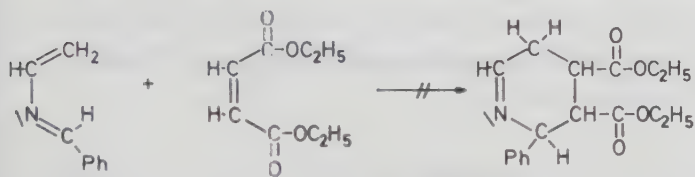
Einen Hinweis auf den Verlauf nach Weg A oder B sollte die Hydrolyse in Gegenwart von katalytischen Mengen einer schwachen Säure geben können. Hierbei müßte nach Weg A Diphenylketimin 1 entstehen, das unter geeigneten Bedingungen hydrolysestabil sein könnte.

Unter den folgenden Bedingungen zeigte sich Diphenylketimin 1 als hydrolysestabil: 20 Minuten in Acetonitril/Wasser (1:1) mit einer Spur Eisessig bei 40°C. Unter den gleichen Bedingungen konnte mit N-Diphenylmethylen-vinylamin 57 das Ketimin 1 nicht nachgewiesen werden, dafür jedoch stets Benzophenon. Hiermit ist ein Hinweis auf den Verlauf nach Weg B gegeben.

Während sich Weg A durch das Verhalten der Enimine gegenüber Alkoholen (Acetalbildung) aufdrängt, spricht für einen Verlauf nach Weg B, daß ein Aldimin-N,O-halbacetal als tautomere Form zum Amin-N,O-halbacetal aus der Addition des Wassers an die Ketiminbindung gebildet werden kann. Möglicherweise ist dieses Aldimin-halbacetal leichter hydrolytisch spaltbar als ein Ketimin-halbacetal nach Weg A.

2.6.7. Cycloaddition mit Eniminen

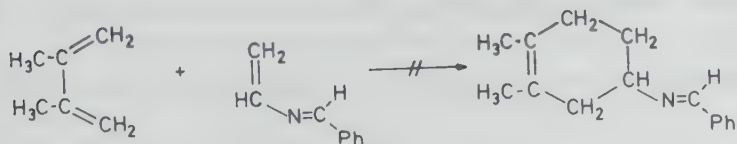
Die 2-Aza-butadienstruktur der Enimine legt nahe, diese als Dienkomponente in einer DIELS-ALDER-Reaktion einzusetzen. So wäre mit N-Phenylmethylen-vinylamin 63 das folgende Ringschlußprodukt zu erwarten.



Dies gelingt jedoch nicht. Während bei Raumtemperatur die äquimolare Mischung nach 2-3 Tagen unverändert ist, führt Wärmezufuhr zur schon erwähnten Zersetzung des Enimins 63. Auch mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester als Dienophil findet keine Cycloaddition statt.

Im Ringschlußprodukt steht die C=N-Doppelbindung nicht mehr in Konjugation zum Aromaten. Daß dieser Verlust an Mesomerieenergie einen Einfluß auf das Mißlingen der Reaktion hat, ist vorstellbar.

Ebensowenig ist das Enimin 63 mit der C-C-Doppelbindung als Dienophil einsetzbar. Jedenfalls ergibt weder Furan noch 2,3-Dimethyl-butadien mit 63 ein Cycloaddukt. Es tritt bevorzugt eine Zersetzung ein.



2.7 ENIMINE AUS ANDEREN VORSTUFEN

2.7.1 Einleitung

Neben dem HOFMANN-Abbau quartärer Ammoniumsalze sind die Eliminierung von Alkylhalogeniden oder Alkyltosylaten, die thermische Eliminierung von Acetaten oder Xanthogensäure-estern und die saure Dehydratisierung von Alkoholen übliche Verfahren, die zu Olefinen führen. Inwieweit sie zu Darstellung von Enaminen eingesetzt werden können und ob eventuelle Vorteile zu erwarten sind, soll im folgenden noch diskutiert und experimentell untersucht werden.

Wegen der nötigen Säurekatalyse und den zumeist notwendigen hohen Temperaturen scheint mir eine saure Dehydratisierung eines Alkohols kein geeignetes Verfahren zu sein⁸⁵⁾.

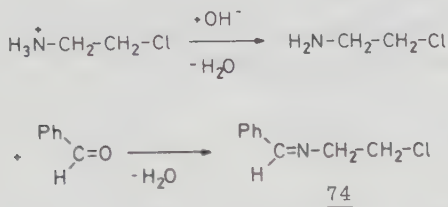
Zu den übrigen Reaktionen, die keine Säurekatalyse benötigen, könnten Versuche sinnvoll sein.

2.7.2 Dehydrohalogenierung

Die Vorstufe der Dehydrohalogenierung zum N-Phenylmethylen vinylamin 63 ist die Schiff'sche Base des 2-Chlor-ethylamins (74). Sie ist noch nicht beschrieben, obwohl sie in Bezug auf die bekannte carcinogene Wirkung von β -Chlor-ethylaminen von Interesse sein könnte.

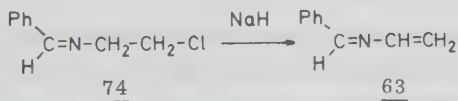
Die Darstellung durch Kondensation von Benzaldehyd mit 2-Chlorethylamin, das als Hydrochlorid im Handel ist, bereitet zunächst einige Schwierigkeiten. Die geringe Löslichkeit des Salzes in Benzol verhindert eine Reaktion auch unter Zugabe von Basen zur Deprotonierung. Erst wenn die Lösung des Hydro-

chlorides in wenig Wasser mit der äquimolaren Menge Lauge unter Kühlung neutralisiert worden ist, kann man anschließend mit Benzaldehyd in Benzol die freie Base kondensieren, wobei alles Wasser azeotrop überdestilliert wird.



Auf diese Weise vermeidet man auch den Hautkontakt mit dem β -Halogen-amin.

Natriumhydrid in Methylenchlorid oder Dimethylformamid eliminiert aus 2-Chlor-N-phenylmethylen-ethylamin (74) Chlorwasserstoff zum Enimin 63. Bei gleicher Reaktionsdauer ist die Ausbeute gegenüber der der HOFMANN-Eliminierung mit 90 Prozent nur wenig geringer.



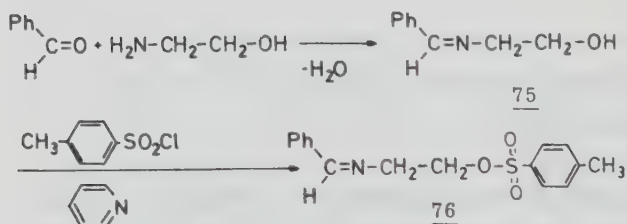
Im Vergleich mit dem ersteren Verfahren ist eine geringe Arbeitersparnis gewonnen. Wegen der noch unbekannten, aber sicherlich nicht untoxischen Wirkung des 2-Chlor-N-phenylmethylen-ethylamins ist dieser Weg weniger empfehlenswert.

2.7.3 Eliminierung von Sulfonsäure-estern

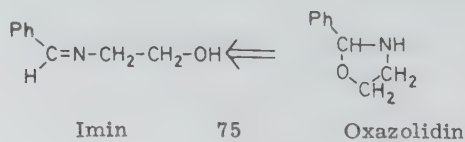
2.7.3.1 Syntheseplanung einer Vorstufe

Die hohe Stabilität des Sulfonsäure-anions macht dieses zur Eliminierung als Abgangsgruppe geeignet.

Die Vorstufe zur Detosylierung zum Enimin 63 sollte nach dem Schema der Sulfonsäure-ester 76 sein.



Der erste Schritt, die Kondensation von Benzaldehyd mit 2-Amino-ethanol, wie sie auch DAASCH und HANNINEN⁸⁶⁾ beschreiben, gelingt leicht. Die Diskussion zwischen offener Iminstruktur und Oxazolidin-Ring-Struktur wird durch die IR- und ¹H-NMR-Spektren zugunsten der Iminstruktur entschieden.



Das übliche Verfahren zur Darstellung von Sulfonsäure-estern aus Alkoholen ist die Umsetzung mit dem Sulfonsäurechlorid in Chloroform unter Zusatz von Pyridin, das die entstehende Säure bindet und gleichzeitig reaktionsbeschleunigend wirkt. So erhält man jedoch nicht den gewünschten Sulfonsäure-ester 76, wie das Spektrum des Reaktionsproduktes erkennen läßt.

2.7.3.2 Strukturaufklärung des Reaktionsproduktes

Während die Analyse der angefallenen kristallinen Substanz mit der Summenformel des Esters 76 übereinstimmt, fällt im IR-Spektrum sofort das Fehlen der Bande für die C=N-Valenzschwingung im Bereich um $1600 - 1650 \text{ cm}^{-1}$ auf. Ebenso vermißt man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Signal bei etwa 8.2 ppm für ein Aldiminproton. Dafür tritt ein Singulett bei 6.28 ppm im Verhältnis 1 zu 9 zu den aromatischen Protonen auf. Für einen Sulfonsäure-ester sind Signale oberhalb 4.0 ppm zu erwarten. Statt dessen erscheint ein stark gegliedertes Signal bei 3.6 ppm.

Der IR- und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Vergleich mit 4-Methylbenzolsulfonsäure-ethylester ergibt, daß hier keine Esterstruktur vorliegen kann. Die starken S=O-Banden im IR-Spektrum lassen eher auf eine Sulfonamidstruktur schließen. Ein Vergleich mit den Daten des N,N-Diethyl-4-methyl-benzolsulfonsäureamids bestätigt dies.

Erinnert man sich an die diskutierte Oxazolidinstruktur des N-Phenylmethyl-2-amino-ethanols 75, so kann man vermuten,

daß die Verbindung das Sulfonamidderivat dieses Oxazolidins ist.

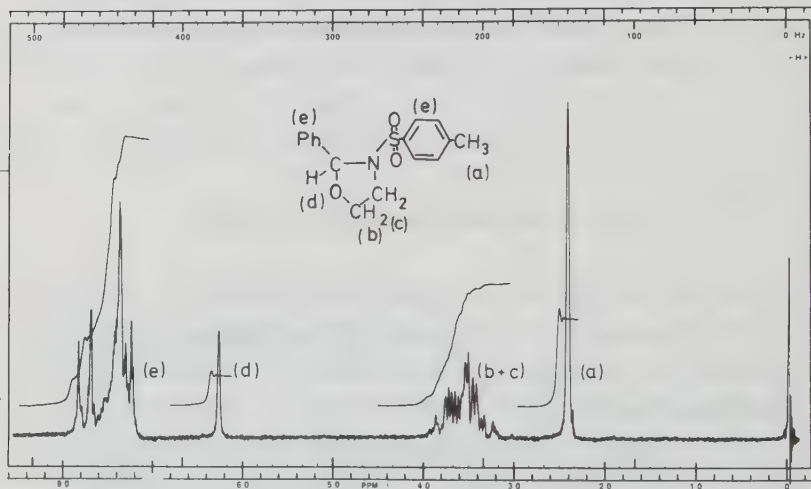
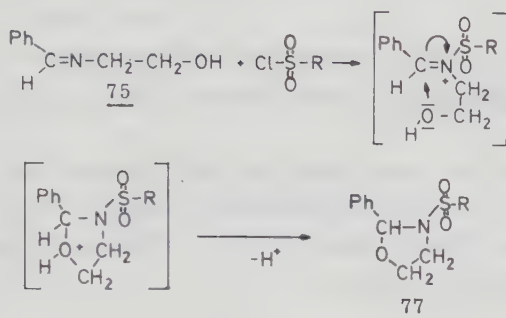


Abbildung 21: ^1H -NMR-Spektrum von 3-(4-Methyl-phenyl)-sulfonyl-2-phenyl-1,3-oxazolidin 77 (CDCl_3)

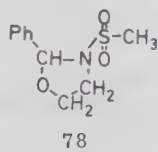
Diese Struktur macht das ^1H -NMR-Spektrum verständlich. Neben dem Methinproton am Acetalkohlenstoff bei 6.33 ppm, wird auch die starke Aufspaltung im Bereich der Methylenprotonen erklärlich. Das Asymmetriezentrum am Acetalkohlenstoff bedingt, daß die geminalen Protonen jeder Methylengruppe diastereotop werden. Der geringe Unterschied in der chemischen Verschiebung und die vielen Kopplungen beider Methylengruppen führen zu der starken Aufspaltung.

Liegt vom Aminoalkohol 75 ein geringer, zwar spektroskopisch nicht nachweisbarer Anteil in der Oxazolidinform vor, so könnte das Sulfonsäurechlorid hiermit bevorzugt reagieren. Denkbar ist ebenfalls ein primärer Angriff des Sulfonsäurechlorids am Aldiminstickstoff. Ein so gebildetes Iminiumsalz addiert

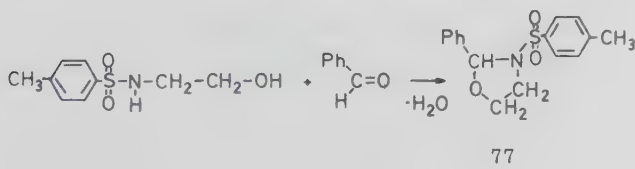
intramolekular den Hydroxylsauerstoff unter Abgabe des Protons.



Auch mit dem aliphatischen Methansulfonylchlorid ist unter diesen Bedingungen nur das cyclische Sulfonamid 78 zu erhalten.



Einen Strukturbeweis für das Oxazolidin 77 führte ich mittels einer unabhängigen Synthese. Da die Verbindung noch nicht beschrieben ist, wählte ich den Weg über die Cyclisierung des 4-Methylsulfonamids von 2-Amino-ethanol mit Benzaldehyd. Die Kondensation gelang ohne Säurekatalyse in Benzol am Wasserabscheider.

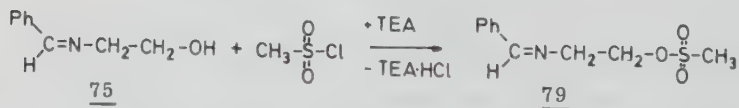


Beide Produkte stimmten in physikalischen und spektroskopischen Daten überein.

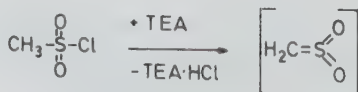
2.7.3.3 Darstellung eines aliphatischen Sulfonsäure-ester mit N-Phenylmethylen-2-amino-ethanol

Durch Variation der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel: Benzol, Acetonitril und Dimethylformamid, Hilfsbase: Triethylamin) ist ausgehend von 4-Methyl-benzolsulfonsäurechlorid nicht zum Sulfonsäureester 76 zu gelangen.

Anders verhält sich Methansulfonylchlorid. Die äquimolare Mischung von Aminoalkohol 75 und Triethylamin in Benzol ergibt auf Zusatz dieses Chlorids sofort einen Niederschlag von Triethylamin-hydrochlorid. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibt der Sulfonsäureester 79.



Die höhere Reaktivität des aliphatischen Säurechlorids gegenüber der Hydroxylgruppe dürfte auf Sulfenbildung beruhen. Die starke Base Triethylamin deprotoniert das Säurechlorid zum instabilen Sulfen⁸⁷⁾, das sofort an den Hydroxylsauerstoff addiert wird.



Dieser Sulfonsäure-ester (79) ist thermisch labil und durch Destillation nicht zu reinigen. Dies mag dadurch bedingt sein, daß die basische Iminogruppe durch die Sulfonestergruppe alkyliert werden kann.

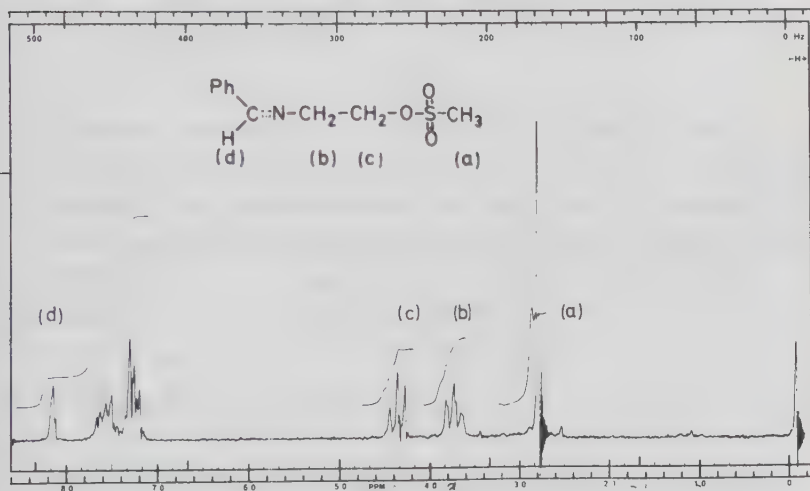
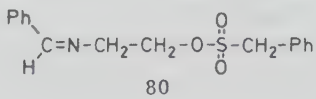
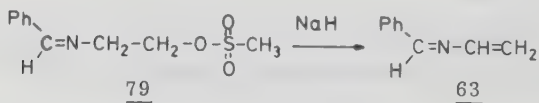


Abbildung 22: ^1H -NMR-Spektrum von N-Phenylmethylen-2-aminoethanol-methansulfonsäureester 79 (CCl_4) (Rohprodukt)

Um einen Vertreter dieses Verbindungstyps durch eine Analyse charakterisieren zu können, wiederholte ich die Umsetzung mit Phenylmethan-sulfonsäurechlorid. Der Sulfonsäureester 80 ist kristallin und leicht zu reinigen.



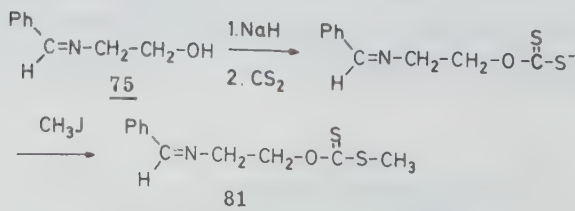
Die Eliminierung der Sulfonatgruppe aus dem Ester 79 gelingt mit Natriumhydrid in Dimethylformamid.



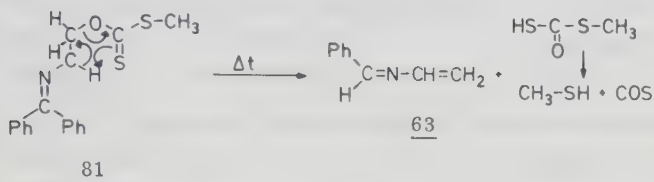
Mit einer Ausbeute von 75 Prozent fällt dieser Weg deutlich gegen die vorherigen ab. Auch wegen der Verwendung von 79 als Rohprodukt, wodurch die destillative Reinigung des Enimins 63 erschwert wird, ist dies eine weniger empfehlenswerte Methode.

2.7.4 Thermische Eliminierung mit Xanthogensäure-ester.

Für eine thermische Eliminierung zum Enimin 63 ist der Xanthogensäure-ester 81 die entsprechende Vorstufe. Die Darstellung verläuft über N-Phenylmethylen-2-amino-ethanol, das mit Natriumhydrid in Methylenchlorid ins Anion übergeführt, Schwefelkohlenstoff zum Xanthogenat addiert. Dieses wird sofort mit Methyljodid zum Xanthogensäure-ester 81 alkyliert.



81 ist noch nicht beschrieben. Die thermische Pyrolyse wird bei Xanthogenaten zumeist bei etwa 120 -200°C durchgeführt. Sie verläuft über einen cyklischen Übergangszustand, wodurch die Orientierung als cis-Elimination festgelegt wird⁸⁸⁾.



Schon die hohe Stabilität des Xanthogensäure-esters 80 bei der Destillation im Feinvakuum (Siedepunkt: 146°C/0.02 Torr) überrascht. Erst beim Überhitzen des Ansatzes im Destillationskolben sind geringe Mengen des Enimins 63 im Destillat nachzuweisen.

In einem weiteren Versuch erhitzte ich den Ester 80 im Feinvakuum mit einem Heizpilz unter Rühren mit einem Magnetrührer auf etwa 200-250°C. Zwischen Destillationsbrücke und -kolben war ein Rückflußkühler geschaltet. Dieser wurde mit Wasser von etwa 80°C beschickt, so daß der Ester unter Rückfluß kondensierte, das Enimin 63 aber abdestillieren konnte.

Nach zwei Stunden konnte ich eine 30-prozentige Ausbeute erzielen. Leider war das Enimin 63 mit unbekannten Verunreinigungen vermengt. Damit ist auch dieser Weg wenig ergiebig.

3. ZUSAMMENFASSUNG

Die Alkylierung von Diphenylketimin mit Chlormethyl-ethern und -aminen führt zu N,O- und N,N-Acetalen. Chlormethyl-sulfide reagieren nicht. Die Aminoalkylierung des Ketimins ist auch unter den Bedingungen einer MANNICH-Kondensation zu erreichen.

Mit kernsubstituierten Diphenylketiminen entstehen Z- und E-Formen, bei denen die Höhe der Freien Aktivierungsenthalpie für die Z/E-Isomerisierung der C=N-Doppelbindung abgeschätzt werden kann. Interessante Konformationsbetrachtungen ergeben sich an den 2-Methyl-substituierten Derivaten.

Die unterschiedliche Fähigkeit zur Mesomeriestabilisierung zwischen einem Amin- und einem Iminstickstoff wird bei der Acylspaltung der Ketimin-acetale deutlich. Da sich stets die Chlormethyl-verbindung des Amins, des Ethers oder des Säure-amids bildet, ist anzunehmen, daß der Iminstickstoff diesen hinsichtlich der Mesomeriefähigkeit unterlegen ist.

Zum Verständnis der Acylspaltung unsymmetrischer Aminale wird eine Hypothese aufgestellt, die von der Basizität der beteiligten Stickstoffatome ausgeht. Bestätigung erfährt sie bei der erstmaligen Acylspaltung eines Formamid-aminals in das Iminium-kation.

Iminoalkylierungen sind unter anderen Reaktionsbedingungen als Aminoalkylierungen möglich. Sie führen über das Ketimin-N,O-acetal 3 mit dem Diphenylketimin zu Iminalen und mit Mercaptanen zu Ketimin-N,S-acetalen. Auch das hydrolytisch stabile quartäre Ammoniumsalz 9a vermag Mercaptane und Alkohole, nicht aber CH-acide Verbindungen zu iminoalkylieren.

Enimine sind Analoga von Enaminen. Durch Anlagerung von Diphenylketimin an aktivierte Acetylene erhält man beispielsweise Enimino-carbonester. Enimine ohne weitere funktionelle Gruppen sind durch HOFMANN-Eliminierung von N-Methylen-N'-N'-dialkyl-ethylendiaminen nach Quarternierung, aber auch aus anderen Vorstufen zugänglich. Sie vermögen Alkohole, Merkaptane oder sekundäre Amine zu Aldimin-N,O-, -N,N- und -N,S-acetalen zu addieren und bilden mit Diphenylketimin ein Iminal.

4. VERSUCHSBESCHREIBUNGEN

Allgemeine Bemerkungen

Für die Reaktionen unter Feuchtigkeitsausschluß wurden die Apparaturen durch mehrmaliges Evakuieren, Abflammen und Belüften mit trockenem Stickstoff von der Restfeuchte befreit.

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den Vorschriften des ORGANIKUMS⁶⁵⁾ gereinigt und getrocknet.

Die Destillationen sind zum größten Teil mit Hilfe eines stufenlos regelbaren Heizpilzes im Rundkolben unter heftigem Rühren mit einem Magnetrührer durchgeführt worden. Wie ich feststellte, können die so bestimmten Siedepunkte teilweise von denen variieren, die bei der Destillation aus Spitzkolben im Ölbad gemessen werden.

Schmelzpunkte wurden in einem Gerät nach LINSTRÖM bestimmt. Die Angaben sind nicht korrigiert.

Bei allen Verbindungen handelt es sich um nicht farbige Kristalle oder Flüssigkeiten, falls eine Farbigkeit nicht besonders vermerkt worden ist.

CHN-Analysen wurden mit dem Autoanalyser 185 der Fa. Hewlett-Packard bzw. dem Gerät nach Dr. SALZER ausgeführt.

IR-Spektren wurden mit Hilfe des Gerätes PE 257 der Fa. Perkin-Elmer aufgezeichnet. Die Angaben beziehen sich auf Wellenzahlen in cm^{-1} .

Zur Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren diente zumeist das T-60 der Fa. Varian (Meßtemperatur ca. 37°C), daneben auch das A60-A. Zur Koaleszenzmessung siehe Seite 142..

Die Werte der chemischen Verschiebung beziehen sich alle auf Tetramethylsilan (TMS) als innerem Standard und sind in δ -Werten angegeben, Kopplungskonstanten in Hz.

Zur Charakterisierung der Signalform dienten folgende Abkürzungen:

s	Singulett	d	Dublett	
t	Triplett	q	Quartett	usw.
m	Multiplett	mc	bei c zentriertes m	
bs	verbreitetes s	dq	in d aufgespaltenes q	
dt	in d aufgespaltenes t		usw.	

Die Bezeichnung der Verbindungen hält sich möglichst an die Normen der IUPAC. In einigen Fällen, in denen der systematische Zusammenhang der Stoffklasse durch eine exakte Namensgebung verloren gehen würde, ist beispielsweise von der alphabetischen Reihenfolge der Substituenten abgewichen worden.

Die folgende Tabelle soll das Auffinden der neu beschriebenen Verbindungen erleichtern:

Nr.	Seite	Nr.	Seite	Nr.	Seite
3	124	53	154	3a	128
4, 5, 6	125	54	155	3b, c	129
7	126	55, 56	156	9a, 10a	141
9, 10	131	57	162	10b	140
11, 12, 13	132	58	157	48a	153
14, 15, 16	133	59, 60, 61	158	58a	159
17	134	62	159	59a, 60a	161
18, 19, 20	138	63	162	57a	169
21, 22	137	64	163		
23, 24	139	65, 66, 67	164		
25, 26	126	68, 69, 70	165		
27, 28, 29	127	71	166		
30, 31	134	72	167		
32, 33, 34	135	73	168		
35, 36, 37	136	74	171		
38	137	77, 78	172		
41, 42	146	79, 80	174		
43	148	81	176		
44	147				
45, 46	149				
47	150				
48, 49	151				
50, 51	152				

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von
Ketimin-N,O-acetalen

Zu der Lösung von 0.02 Mol des Diphenylketimins und 0.022 Mol Triethylamin in 100 ml wasserfreiem Benzol werden unter Rühren 0.022 Mol des frisch über CaCl_2 destillierten Chlormethyl-ethers hinzuge tropft. Man erwärmt 1-2 Stunden unter Rückfluß und saugt nach dem Erkalten das ausgeschiedene Triethylamin-hydrochlorid ab. Am Rotationsverdampfer wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Destillation im Feinvakuum oder Umkristallisation aus Ether/Petrolether gereinigt.

Beim N,O-Acetal 7 wird der rohe Chlor-phenylmethylether nach ⁸⁹⁾ nicht destilliert sondern nur an der Ölpumpe von überschüssigem Acetylchlorid befreit und bei der Reaktion vorgelegt.

3

1-Methoxy-N-diphenyl-
methylen-methylamin



Sdp. $97^\circ\text{C}/0.01 \text{ Torr}$
Schmp. 45°C

Ausbeute: 4.06 g (90%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N), 1110(C-O)
 $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$: 7.32(mc, Ph), 4.58(s, CH_2), 3.43(s, CH_3)

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}(225.29)$

Ber.	C 79.97	H 6.71	N 6.22
Gef.	C 79.88	H 6.70	N 6.23

41-Ethoxi-N-diphenyl-
methylen-methylaminSdp. $93^\circ\text{C}/0.01\text{ Torr}$
Schmp. 29°C

Ausbeute: 4.06 g (90%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N), 1110(C-O)
 $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$: 7.32(mc, Ph), 4.67(s, CH_2), 3.65(q, CH_2), 1.23(t, CH_3)

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}(239.32)$	Ber.	C 80.30	H 7.16	N 5.85
	Gef.	C 80.26	H 7.15	N 5.89

51-Benzoyloxi-N-
diphenylmethylen-
methylaminSchmp. $82^\circ\text{C}(\text{Methanol})$

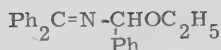
Ausbeute: 5.36 g (89%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1625(C=N), 1110(C-O)
 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-Aceton})$: 7.32(mc, Ph), 4.77(s, CH_2), 4.73(s, CH_2)

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}(301.39)$	Ber.	C 83.69	H 6.35	N 4.65
	Gef.	C 83.37	H 6.37	N 4.51

61-Ethoxi-N-diphenyl-
methylen-ethylaminIR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N), 1110(C-O)
 $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$: 7.32(mc, Ph), 4.52(q, CH), 3.32(mc, CH_2), 1.13(mc, CH_3)

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}(253.35)$	Ber.	C 80.60	H 7.56	N 5.53
	Gef.	C 80.50	H 7.52	N 5.45

71-Ethoxy-N-diphenyl-
methylen-benzylamin

Schmp. 105°C

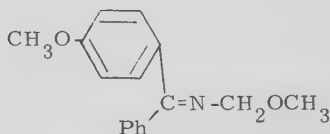
Ausbeute: 5.36 g (85%)

IR(KBr) :3050(CH), 2900(CH), 1615(C=N), 1080(C-O)

¹H-NMR(CDCl₃) :7.32(mc, Ph), 5.43(s, CH), 3.50(mc, CH₂), 1.20(t, CH₃)C₂₂H₂₁NO(315.42)

Ber. C 83.78 H 6.71 N 4.44

Gef. C 83.68 H 6.68 N 4.39

251-Methoxy-N-(4-methoxy-
diphenylmethylen)-
methylamin

Sdp. 145°C/0.01 Torr

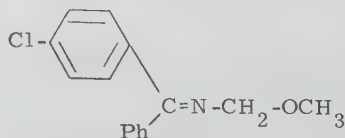
Ausbeute: 3.38 g (75%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1605(C=N)

¹H-NMR(CCl₄) :7.32(mc, Ph), 4.65 u. 4.63(s, CH₂, E/Z), 3.85
u. 3.80(s, CH₃, E/Z), 3.48 u. 3.47(s, CH₃, E/Z)C₁₆H₁₇NO₂(255.32)

Ber. C 75.26 H 6.71 N 5.49

Gef. C 75.44 H 6.63 N 5.16

261-Methoxy-N-(4-chloro-
diphenylmethylen)-
methylamin

Sdp. 138°C/0.1 Torr

Ausbeute: 4.42 g (85%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)

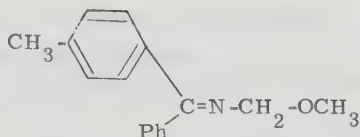
¹H-NMR(CCl₄) :7.32(mc, Ph), 4.58(s, CH₂), 3.47(s, CH₃)C₁₅H₁₄ClNO(259.47)

Ber. C 69.37 H 5.43 N 5.40

Gef. C 69.46 H 5.37 N 5.12

27

1-Methoxi-N-(4-methyl-
diphenylmethylen)-
methylamin



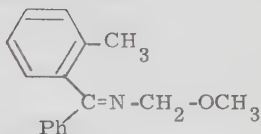
Sdp. 130°C/0.05 Torr Ausbeute: 4.07 g (85%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)
¹H-NMR(CCl₄) : 7.32(mc, Ph), 4.60 u. 4.57(s, CH₂, E/Z), 3.40(s, CH₃),
 2.37 u. 2.30(s, CH₃, E/Z)

C ₁₆ H ₁₇ NO(239.32)	Ber.	C 80.30	H 7.16	N 5.85
	Gef.	C 80.45	H 7.07	N 5.69

28

1-Methoxi-N-(2-methyl-
diphenylmethylen)-
methylamin (Z-Form)



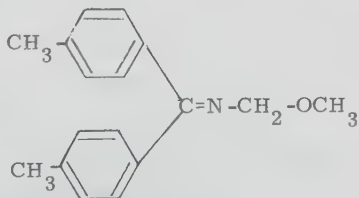
Sdp. 110°C/0.01 Torr Ausbeute: 3.59 g (75%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)
¹H-NMR(CCl₄) : 7.32(mc, Ph), 4.40(q, CH₂, J_{AB} = 13.5Hz),
 3.40(s, CH₃), 2.05(s, CH₃)

C ₁₆ H ₁₇ NO(239.32)	Ber.	C 80.30	H 7.16	N 5.85
	Gef.	C 80.21	H 7.24	N 5.76

29

1-Methoxi-N-(4,4'-dimethyl-
diphenylmethylen)-
methylamin



Sdp. 155°C/0.2 Torr Ausbeute: 3.80 g (75%)

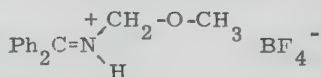
IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)
¹H-NMR(CCl₄) : 7.32(mc, Ph), 4.63(s, CH₂), 3.45(s, CH₃),
 2.45 u. 2.38(s, CH₃)

C ₁₇ H ₁₉ NO(253.35)	Ber.	C 80.60	H 7.55	N 5.52
	Gef.	C 80.86	H 7.29	N 5.32

Darstellung der Salze des 1-Methoxy-N-diphenyl-
methylen-methylamins 3

3a

1-Methoxy-N-diphenyl-
methylen-methylam-
monium-tetrafluoro-
borat



Die Lösung von 0.02 Mol 1-Methoxy-N-diphenylmethylen-methylamin 3 in 50 ml wasserfreiem Benzol wird langsam unter heftigem Rühren mit 0.02 Mol Tetrafluoroborsäure-Etherat (54%) versetzt. Ölig anfallende Salze werden im Kühlschrank fest und können aus wasserfreiem Ether/Acetonitril umkristallisiert werden.

Schmp. 119°C

Ausbeute: 5.64 g (95%)

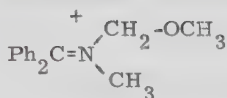
IR(CHCl₃) : 3200(=N⁺-H), 3050(CH), 1615(C=N⁺),
¹H-NMR(CDCl₃) : 11.83(bs, NH), 7.67(mc, Ph), 5.07(d, CH₂),
 3.60(s, CH₃)

C₁₅H₁₆BF₄NO(313.10)

Ber.	C 57.54	H 5.15	N 4.47
Gef.	C 57.00	H 5.43	N 4.47

3b, c

N-Methoximethyl-
N-diphenylmethylen-
ammonium-
tetrafluoroborat (b) bzw.
fluorosulfonat (c)

b) = BF_4^- c) = FSO_3^-

Die Lösung von 0.02 Mol 1-Methoxi-N-diphenylmethylen-
methyamin 3 in wasserfreiem Nitromethan (bei c) auch Benzol)
wird langsam unter Kühlung mit 0.019 Mol des Methylierungs-
mittels, gelöst in 10 ml Nitromethan, versetzt. Nach 30 Minuten
ergt man auf 5-10 ml ein und fällt die Salze mit Ether aus.
Durch mehrmaliges Waschen und Dekantieren reinigt man das
Öl und entfernt letzte Reste des Lösungsmittels im Feinvakuum.

hochviskose Öle

Ausbeute: 6.31 g (97%) b)

: 6.52 g (96%) c)

IR(CHCl_3) : 3050(CH), 2900(CH), 1610($\text{C}=\text{N}^+$) $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.60(bs, Ph), 5.32(s, CH_2), 3.85(s, CH_3), 3.52(s, CH_3) $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BF}_4\text{NO}$ (315.31) b) $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FNSO}_4$ (339.38) c)Reaktion von 3c) zu N-Diphenylmethylen-methyamin 8

Zu dem Rohprodukt von 3c) fügt man eine Lösung von 0.03 Mol
Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Methanol und erwärmt
eine Stunde zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen zieht man den
Alkohol am Rotationsverdampfer ab, extrahiert den Rückstand
mit Ether, filtriert vom Ungelösten ab und engt ein. Die
Destillation im Feinvakuum ergibt ein Öl vom Siedepunkt
92°C/0.1 Torr, identisch mit N-Diphenylmethylen-methyamin 8
nach der Vorschrift von HAUSER und LEDNICER⁹⁰⁾.

Ausbeute: 3.10 g (80%) IR(Film): 1620($\text{C}=\text{N}$) $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$: 7.32(mc, Ph), 3.30(s, CH_3)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von
Ketimin-N,N-acetalen

1. Aldehydkomponente: Formaldehyd

Variante A: Die Mischung von 0.02 Mol des Diphenylketimins mit 0.022 Mol Paraformaldehyd und 0.022 Mol des sekundären Amins wird vorsichtig in einem Erlenmeyerkolben erwärmt, bis die exotherme Reaktion anspringt, und der Paraformaldehyd sich auflöst. Man erwärmt weitere 30 Minuten auf 80 - 100°C (bei niedrig siedenden Aminen setzt man ein Steigrohr auf), fügt nach dem Abkühlen trockenes Kaliumcarbonat zu und extrahiert mit Ether. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer kann im Feinvakuum destilliert oder aus Ether/Petrolether umkristallisiert werden.

Variante B(für niedrig siedende Amine wie Dimethyl- und Diethylamin): Zu der Mischung von 0.03 Mol des sekundären Amins (beim Dimethylamin als 40-prozentige Lösung) und 0.025 Mol Paraformaldehyd (evtl. auch als 35-prozentige Lösung) fügt man 0.02 Mol des Diphenylketimins. Man erwärmt 30 Minuten auf 80 - 100°C (Rückflußkühler!) und arbeitet wie oben auf. Ist im Rohprodukte noch freies Diphenylketimin vorhanden (¹H-NMR oder IR) so wird dieses nochmals mit Formaldehyd und Amin umgesetzt, da eine destillative Trennung meist schwierig ist.

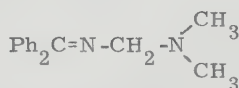
2. Aldehydkomponente: Benzaldehyd und Salicylaldehyd

Die Mischung von 0.02 Mol des Diphenylketimins, 0.022 Mol des aromatischen Aldehyds und 0.022 Mol des sekundären cyclischen Amins wird mit 100 ml Benzol am Wasserabscheider

unter heftigem Rühren so lange erhitzt, bis alles Reaktionswasser am Wasserabscheider abgeschieden ist. Nach dem Abziehen des Benzols am Rückflußkühler verbleibt ein Rohprodukt, das durch Umkristallisation aus Benzol/Petrolether gereinigt werden kann.

9

1-Dimethylamino-N-di-phenylmethylen-methylamin



Sdp. 122°C/0.02 Torr

Ausbeute: 4.00 g (84%)

IR(Film) :3050(CH₂), 2900(CH), 1620(C=N)

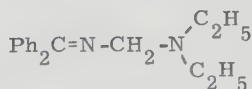
¹H-NMR(CCl₄) :7.32(mc, Ph), 3.92(s, CH₂), 2.37(s, CH₃)

C₁₆H₁₈N₂(238.34)

Ber.	C 80.63	H 7.61	N 11.75
Gef.	C 81.08	H 7.59	N 11.59

10

1-Diethylamino-N-di-phenylmethylen-methylamin



Sdp. 125°C/0.01 Torr

Ausbeute: 4.80 g(90%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)

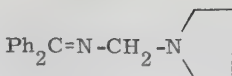
¹H-NMR(CDCl₃) :7.32(mc, Ph), 4.20(s, CH₂), 2.77(q, CH₂), 1.05(t, CH₃)

C₁₈H₂₂N₂(266.39)

Ber.	C 81.16	H 8.32	N 10.52
Gef.	C 81.14	H 8.36	N 10.60

17

1-Pyrrolidino-N-di-
phenylmethylen-
methylamin



Schmp. 31°C

Ausbeute: 3.70 g (70%)

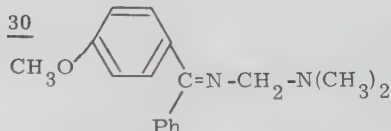
IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)

¹H-NMR(CCl₄) :7.32(mc, Ph), 4.01(s, CH₂), 2.68(mc, CH₂),
1.78(mc, CH₂)

C₁₈H₂₀N₂(264.37)

Ber.	C 81.78	H 7.63	N 10.60
Gef.	C 81.75	H 7.50	N 10.32

1-Dimethylamino-
N-(4-methoxy-di-
phenylmethylen)-
methylamin



Sdp. 149°C/0.2 Torr

Ausbeute: 3.49 g (65%)

IR(Film): :3050(CH), 2900(CH), 1605(C=N)

¹H-NMR(CCl₄) :7.32(mc, Ph), 3.95 u. 3.87(s, CH₂, E/Z), 3.77 u.
3.70(s, CH₃, E/Z), 2.33(s, CH₃)

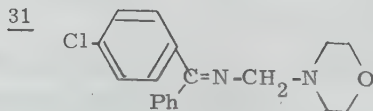
C₁₇H₂₀N₂O(268.35)

Analyse des kristallinen Methojodids

C₁₈H₂₃N₂O(410.30)

Ber.	C 52.69	H 5.65	N 6.83
Gef.	C 52.85	H 5.58	N 6.84

1-Morpholino-N-
(4-chloro-diphenyl-
methylen)-methylamin



Schmp. 107°C

Ausbeute: 5.04 g (80%)

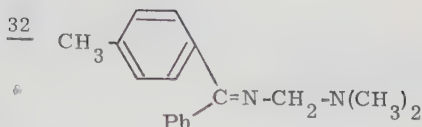
IR(KBr) :3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)

¹H-NMR(CCl₄) :7.32(mc, Ph), 4.07(s, CH₂), 3.70(mc, CH₂),
2.67(mc, CH₂)

C₁₈H₁₉ClN₂O(314.82)

Ber.	C 68.67	H 6.08	N 8.90
Gef.	C 68.28	H 5.95	N 8.93

1-Dimethylamino-N-(4-methyl-diphenyl-methylen)-methylamin



Sdp. 123°C/0.1 Torr

Ausbeute: 3.71 g (70%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)

¹H-NMR(CCl₄) :7.32(mc, Ph), 3.73(s, CH₂), 2.30(s, CH₃)

C₁₇H₂₀N₂(252.35)

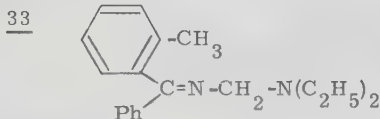
Analyse des kristallinen Methojodids

C₁₈H₂₃N₂(394.30)

Ber. C 54.38 H 5.88 N 7.10

Gef. C 54.84 H 5.94 N 7.04

1-Diethylamino-N-(2-methyl-diphenyl-methylen)-methylamin
(Z-Form)



Sdp. 122°C/0.2 Torr

Ausbeute: 4.49 g (80%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)

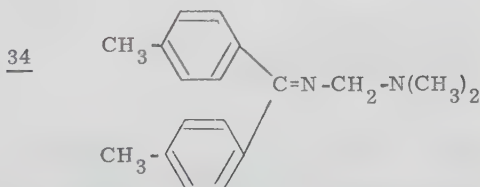
¹H-NMR(CCl₄) :7.32(mc, Ph), 3.98(q, AB, CH₂, J_{AB}=14Hz),
2.73(q, CH₂), 2.05(s, CH₃)

C₁₉H₂₄N₂(280.42)

Ber. C 81.38 H 8.63 N 9.99

Gef. C 81.32 H 8.60 N 10.06

1-Dimethylamino-N-(4,4'-dimethyl-diphenyl-methylen)-methylamin



Sdp. 132°C/0.2 Torr

Ausbeute: 4.8 g (80%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)

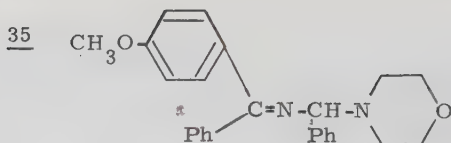
¹H-NMR(CCl₄) :7.32(mc, Ph), 3.83(s, CH₂), 2.33(s, CH₃)

C₁₈H₂₂N₂(266.39)

Ber. C 81.15 H 8.32 N 10.51

Gef. C 81.11 H 8.31 N 10.01

1-Morpholino-N-(4-methoxy-diphenyl-methylen)-benzylamin



Schmp. 99°C

Ausbeute: 6.70 g (75%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1600(C=N)

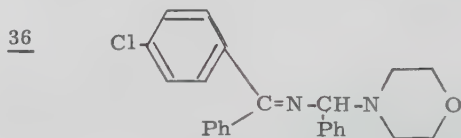
¹H-NMR(CDCl₃) : 7.32(mc, Ph), 4.90 u. 4.83(s, CH, E/Z), 3.53(s, CH₃), 3.67(mc, CH₂), 2.53(mc, CH₂)

C₂₅H₂₆N₂O₂ (446.50)

Ber. C 77.69 H 6.78 N 7.25

Gef. C 77.58 H 6.81 N 7.03

1-Morpholino-N-(4-chloro-diphenyl-methylen)-benzylamin



Schmp. 107°C

Ausbeute: 6.65 g (85%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1610(C=N)

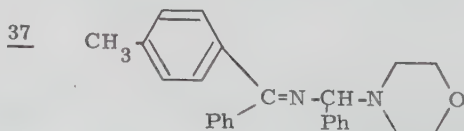
¹H-NMR(CDCl₃) : 7.32(mc, Ph), 4.85(s, CH), 3.67(mc, CH₂), 2.53(mc, CH₂)

C₂₄H₂₃ClN₂O (390.92)

Ber. C 73.74 H 5.93 N 7.16

Gef. C 73.66 H 5.86 N 6.95

1-Morpholino-N-(4-methyl-diphenyl-methylen)-benzylamin



Schmp. 89°C

Ausbeute: 6.67 g (90%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1615(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.32(mc, Ph), 4.93 u. 4.87(s, CH, E/Z), 3.67(mc, CH₂), 2.58(mc, CH₂), 2.37(s, CH₃)

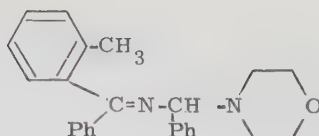
C₂₅H₂₆N₂O (370.50)

Ber. C 81.05 H 7.07 N 7.56

Gef. C 80.97 H 6.95 N 7.64

38

1-Morpholino-N-(2-methyl-diphenyl-methylen)-benzylamin
(E-u. Z-Form)



Schmp.

Ausbeute: 6.67 g (90%)

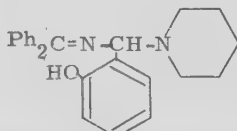
IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1615(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.32(mc, Ph), 4.83(d, CH), 3.55(mc, CH₂), 2.62(mc, CH₂), 2.97(s, CH₃, E-Form), 1.37(s, CH₃, Z-Form)
C₂₅H₂₆NO(370.50)

Ber.	C 81.05	H 7.07	N 7.56
Gef.	C 80.81	H 7.19	N 7.66

21

1-Piperidino-N-diphenylmethylen-(2-hydroxi-phenyl)-methylamin



Schmp. 135°C

Ausbeute: 4.07 g (55%)

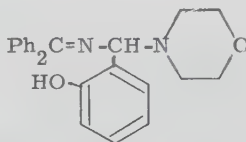
IR(KBr) : 3050(CH), 2890(CH), 2700(OH), 1620(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) : 11.17(bs, OH), 7.32(mc, Ph), 5.08(s, CH), 2.75(mc, CH₂), 1.52(mc, Ph)
C₂₅H₂₀N₂O(370.20)

Ber.	C 81.05	H 7.08	N 7.56
Gef.	C 81.31	H 7.18	N 7.56

22

1-Morpholino-N-diphenylmethylen-(2-hydroxi-phenyl)-methylamin



Schmp. 118°C

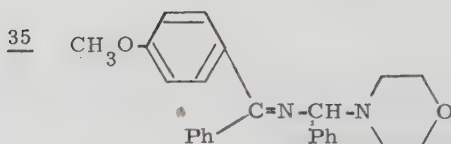
Ausbeute: 5.21 G (70%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 2750(OH), 1620(C=N)

¹H-NMR(D₆-Benzol): 11.20(s, OH), 7.32(mc, Ph), 5.10(s, CH), 3.45(mc, CH₂), 2.50(mc, CH)
C₂₄H₂₄N₂O₂

Ber.	C 77.39	H 6.49	N 7.52
Gef.	C 77.42	H 6.48	N 7.42

1-Morpholino-N-(4-methoxy-diphenyl-methylen)-benzylamin



Schmp. 99°C

Ausbeute: 6,70 g (75%)

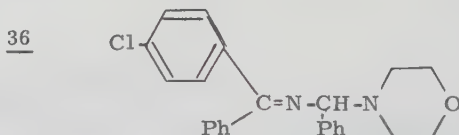
IR(KBr) :3050(CH), 2900(CH), 1600(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) :7,32(mc, Ph), 4,90 u. 4,83(s, CH, E/Z), 3,53(s, CH₃), 3,67(mc, CH₂), 2,53(mc, CH₂)

C₂₅H₂₆N₂O₂(446,50)

Ber.	C 77.69	H 6.78	N 7.25
Gef.	C 77.58	H 6.81	N 7.03

1-Morpholino-N-(4-chloro-diphenyl-methylen)-benzylamin



Schmp. 107°C

Ausbeute: 6,65 g (85%)

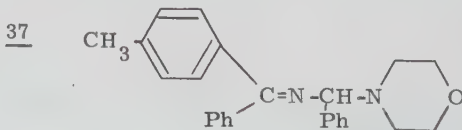
IR(KBr) :3050(CH), 2900(CH), 1610(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) :7,32(mc, Ph), 4,85(s, CH), 3,67(mc, CH₂), 2,53(mc, CH₂)

C₂₄H₂₃ClN₂O(390,92)

Ber.	C 73.74	H 5.93	N 7.16
Gef.	C 73.66	H 5.86	N 6.95

1-Morpholino-N-(4-methyl-diphenyl-methylen)-benzylamin



Schmp. 89°C

Ausbeute: 6,67 g (90%)

IR(KBr) :3050(CH), 2900(CH), 1615(C=N)

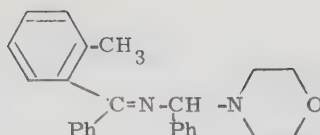
¹H-NMR(CDCl₃) :7,32(mc, Ph), 4,93 u. 4,87(s, CH, E/Z), 3,67(mc, CH₂), 2,58(mc, CH₂), 2,37(s, CH₃)

C₂₅H₂₆N₂O(370,50)

Ber.	C 81,05	H 7.07	N 7.56
Gef.	C 80,97	H 6.95	N 7.64

38

1-Morpholino-N-(2-methyl-diphenyl-methylen)-benzylamin
(E-u. Z-Form)



Schmp.

Ausbeute: 6.67 g (90%)

IR(KBr)

:3050(CH), 2900(CH), 1615(C=N)

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:7.32(mc, Ph), 4.83(d, CH), 3.55(mc, CH_2), 2.62(mc, CH_2), 2.97(s, CH_3 , E-Form), 1.37(s, CH_3 , Z-Form) $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}(370.50)$

Ber.

C

81.05

H

7.07

N

7.56

Gef.

C

80.81

H

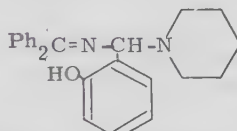
7.19

N

7.66

21

1-Piperidino-N-diphenylmethylen-(2-hydroxi-phenyl)-methylamin



Schmp. 135°C

Ausbeute: 4.07 g (55%)

IR(KBr)

:3050(CH), 2890(CH), 2700(OH), 1620(C=N)

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:11.17(bs, OH), 7.32(mc, Ph), 5.08(s, CH), 2.75(mc, CH_2), 1.52(mc, Ph) $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}(370.20)$

Ber.

C

81.05

H

7.08

N

7.56

Gef.

C

81.31

H

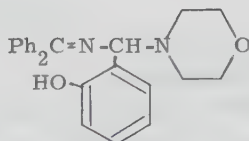
7.18

N

7.56

22

1-Morpholino-N-diphenylmethylen-(2-hydroxi-phenyl)-methylamin



Schmp. 118°C

Ausbeute: 5.21 G (70%)

IR(KBr)

:3050(CH), 2900(CH), 2750(OH), 1620(C=N)

 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-Benzol})$:11.20(s, OH), 7.32(mc, Ph), 5.10(s, CH), 3.45(mc, CH_2), 2.50(mc, CH) $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

Ber.

C

77.39

H

6.49

N

7.52

Gef.

C

77.42

H

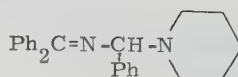
6.48

N

7.42

18

1-Piperidino-N-
diphenylmethylen-
benzylamin



Schmp. 115°C

Ausbeute: 4.96 g (70%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1610(C=N)

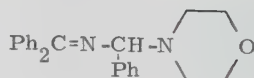
¹H-NMR(CDCl₃) : 7.32(mc, Ph), 4.87(s, CH), 2.57(mc, CH₂),
1.47(mc, CH₂)

C₂₅H₂₆N₂(354.50)

Ber.	C 84.71	H 7.39	N 7.90
Gef.	C 84.56	H 7.34	N 7.86

19

1-Morpholino-N-
diphenylmethylen-
benzylamin



Schmp. 164°C

Ausbeute: 4.99 g (70%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1610(C=N)

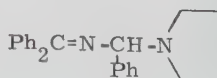
¹H-NMR(CDCl₃) : 7.32(mc, Ph), 4.78(s, CH), 3.52(mc, CH₂),
2.57(mc, CH₂)

C₂₄H₂₄N₂O(356.47)

Ber.	C 80.87	H 6.79	N 7.86
Gef.	C 80.48	H 6.92	N 7.86

20

1-Pyrrolidino-N-
diphenylmethylen-
benzylamin



Schmp. 101°C

Ausbeute: 4.43 g (65%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1610(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.32(mc, Ph), 4.95(s, CH), 2.65(mc, CH₂),
1.67(mc, CH₂)

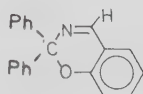
C₁₈H₂₀N₂(264.37)

Ber.	C 84.67	H 7.11	N 8.23
Gef.	C 84.45	H 6.93	N 8.16

Darstellung eines 1,3,2-H-Benzoxazins

23

2,2-Diphenyl-2-H-
5,6-benzo-1,3-
oxazin



0.02 Mol Diphenylketimin und 0.02 Mol Salicylaldehyd werden mit 0.02 Mol Triethylamin in 100 ml Benzol 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man läßt über Nacht erkalten und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Durch Umkristallisation aus Ethanol/Wasser ist das Produkt zu reinigen.

Schmp. 103°C

Ausbeute: 4.0 g (70%)

IR(KBr) :3050(CH), 1635(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) :8.38(s, CH), 7.32(mc, Ph)

C₂₀H₁₅NO(285.35)

Ber.	C 84.18	H 5.29	N 4.90
Gef.	C 84.04	H 5.31	N 4.81

Darstellung von N-Diphenylmethylen-aminomethanol

24

N-Diphenyl-
methylen-
aminomethanol



Variante A: Zu 40 g einer 5-prozentigen Formaldehyd-Lösung (0.07 Mol) gibt man 0.03 Mol Diphenylketimin. Nach kräftigem Schütteln (Jodzahlkolben) bildet sich unter Wärmeentwicklung ein weißer Niederschlag. Diesen saugt man über eine Fritte ab, wäscht 3 mal mit kaltem Ethanol und trocknet bei Raumtemperatur im Feinvakuum.

Variante B: Eine homogene Mischung von 0.03 Mol Diphenylketimin mit 0.027 Mol Paraformaldehyd wird unter kräftigem Rühren in einem Rundkolben mit aufgesetztem Steigrohr vorsichtig erwärmt, bis die Mischung klar wird. Man läßt langsam erkalten und pulverisiert in einem Mörser. Durch Waschen mit Ether entfernt man überschüssiges Diphenylketimin. Ein so hergestelltes Produkt ist frei von Paraformaldehyd.

Schmp. 105-110°C (Zersetzung)

Ausbeute: 6.2 g (98%) Var. A
: 5.4 g (95%) Var. B

IR(KBr) : 3180(OH), 3050(CH), 2900(CH), 1625(C=N)

¹H-NMR(D6-DMSO): 7.50(mc, Ph), 5.67(t, OH), 4.77(d, CH₂)

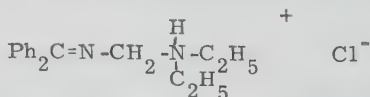
C₁₄H₁₃NO(211.27)

Ber.	C 79.59	H 6.20	N 6.63
Gef.	C 79.35	H 6.36	N 6.26

Darstellung von N-Diphenylmethylenaminomethyl-N,N-diethylamin-hydrochlorid

10b

N-Diphenylmethylenaminomethyl-N,N-diethylammoniumhydrochlorid



In die etherische Lösung von 0.02 Mol 10 leitet man bis zur Sättigung trockenen Chlorwasserstoff ein. Den Niederschlag saugt man über eine Umkehrfritte ab, wäscht noch zweimal mit Ether und trocknet im Feinvakuum.

Schmp. 162°C

Ausbeute: 5.9 g (97%)

IR(C₄Cl₆) : 3050(CH), 2900(CH), 2750(⁺NH), 1650(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) : 9.37(bs, NH), 7.32(mc, Ph), 4.63(s, CH₂),
3.37(q, CH₂), 1.47(t, CH₃)

C₁₈H₂₃ClN₂(302.85)

Chloridbestimmung nach VOLHARD:

Ber. Cl 11.71

Gef. Cl 11.52 (Mittelwert aus 3 Messung.)

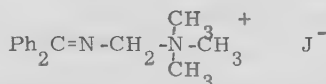
Nach Deprotonierung mit Triethylamin in Ether erhält man 10.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von quartären
Salzen der Ketimin-N,N-acetale mit Methyljodid

Die Lösung von 0.005 Mol des Ketimin-N,N-acetals (9 oder 10) in 20 ml Ethanol (96%) wird mit 0.008 Mol Methyljodid versetzt. Im Falle des Salzes 9a wartet man etwa 1-2 Stunden, in denen der kristalline Niederschlag ausfällt. Bei 10a erwärmt man 30 Minuten zum Rückfluß und versetzt nach dem Abkühlen mit Ether zum Ausfällen des Salzes. Ölig anfallende Produkte kristallisieren im Kühlschrank über Nacht durch. Die Umkristallisation aus Wasser gelingt, ohne daß Hydrolyse eintritt.

N-Diphenylmethylen-
aminomethyl-N,N,N-
trimethyl-ammonium-
jodid

9a



Schmp. 200°C

Ausbeute: 1.70 g (90%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1650(C=N)

¹H-NMR(D₆-DMSO): 7.32(mc, Ph), 4.83(s, CH₂), 3.22(s, CH₃)

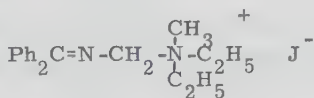
C₁₇H₂₁N₂ (380.27)

Ber. C 53.70 H 5.57 N 7.37

Gef. C 53.58 H 5.52 N 7.58

N-Diphenylmethylen-
aminomethyl-N-methyl-
N,N-diethyl-ammonium-
jodid

10a



Schmp. 154°C

Ausbeute: 1.63 g (80%)

IR(KBr) 3050(CH), 2900(CH), 1625(C=N)

C₁₉H₂₅N₂ (408.33)

Ber. C 55.88 H 6.17 N 6.86

Gef. C 55.76 H 6.16 N 6.95

Koaleszenzmessungen

Vorbereitung der Probe:

Etwa 100 mg der zu untersuchenden Probe wird in 1 ml des geeigneten Lösungsmittels aufgelöst, in das NMR-Röhrchen gefrittet und dieses zugeschmolzen.

Aufnahme der Spektren:

Die Spektren wurden mit dem A60-A der Fa. Varian aufgezeichnet. Die Temperaturregelung erfolgte mit dem Zusatzgerät V6040. Die temperaturabhängigen Signale einer Ethylenglycolprobe dienen zur Temperaturbestimmung. Die so ermittelten Werte für T_c können nach⁹¹⁾ innerhalb eines Fehlers von $\pm 2^\circ\text{C}$ als genau betrachtet werden.

Im zugeschmolzenen Röhrchen kann das Lösungsmittel auch über den Siedepunkt erhitzt werden, ohne daß im allgemeinen mit einer Explosion zu rechnen ist. Es empfiehlt sich jedoch ein Vorversuch im Trockenschrank (z. Bsp.: CCl_4 Sdp. $77^\circ\text{C}/760$ Torr, Messtemperatur maximal 108°C).

Bestimmung des Linienabstandes :

Diese erfolgte im Gebiet des langsamen Austausches, zumeist etwa 80°C unterhalb der Koaleszenztemperatur. Hier ist ein maximaler Fehler von ± 0.2 Hz anzunehmen.

Auswertung:

Für den ungekoppelten Fall gilt nach GÜNTHER²⁹⁾, Seite 247 ff, die Näherungslösung:

$$\Delta G^\ddagger = 4.57 \cdot T_c (9.97 + \log \frac{T_c}{\delta\nu}) \text{ cal/Mol}$$

Es stellte sich das Problem, wie die Messfehler von T_c und des Linienabstandes $\delta\nu$, also σT_c und $\sigma \delta\nu$ in die Rechnung mit eingehen. Ich wendete hier die "Methode der kleinsten Fehlerquadratsummen"¹¹⁾ auf die Gleichung an. Für die Diskussion und rechnerische Bewältigung hierzu bin ich Herrn E. Glaser zu Dank verpflichtet.

Für den gekoppelten Fall sind die beiden Gleichungen

$$k_{\text{koal}} = \pi \sqrt{(v_a - v_b)^2 + 6J_{AB}^2} / \sqrt{2} \quad \Delta G^\ddagger = 4.57 T [10.32 - \log(k/T)]$$

cal/Mol

(GÜNTHER²⁹), Seite 247 und 255) anzuwenden.

Die Bestimmung von v_a und v_b , sowie der Kopplungskonstante J_{AB} ist dort, Seite 164, ausgeführt.

Ergebnisse:

Verbindung 27

Lösungsmittel	:	D8-Toluol
Beobachtete Protonensignale	:	=N-CH ₂ -O
Linienabstand δ_v	:	2.7 ⁺ 0.2 Hz
Koaleszenztemperatur T_c	:	378.15 ⁺ 2° K
Freie Aktivierungsenthalpie Δ	:	20.94 ⁺ 0.13 kcal/Mol

Verbindung 29

Lösungsmittel	:	CCl ₄
Beobachtete Protonensignale	:	Aryl-CH ₃
Linienabstand δ_v	:	3.0 ⁺ 0.2 Hz
Koaleszenztemperatur T_c	:	378.15 ⁺ 2° K
Freie Aktivierungsenthalpie Δ	:	20.86 ⁺ 0.12 kcal/Mol

Verbindung 28

Lösungsmittel	:	D8-Toluol
Beobachtete Protonensignale	:	=N-CH ₂ -O
Linienabstand	:	12.0 ⁺ 0.2 Hz
Kopplungskonstante J_{AB}	:	13.5 ⁺ 0.2 Hz
Koaleszenztemperatur T_c	:	355.15 ⁺ 2° K
Freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^\ddagger$	:	17.82 ⁺ 0.14 kcal/Mol

Acylspaltung des Ketimin-N,O -acetals 3 im ^1H -NMR-Spektrum

100 mg 1-Methoxy-N-diphenylmethylen-methylamin 3 werden in 1 ml D3-Acetonitril gelöst. Nach der Aufnahme des Spektrums versetzt man mit der äquivalenten Mengen Acetylchlorid und nimmt im Abstand von 30 - 40 Minuten ein Spektrum auf. (Siehe Seite 42). Die Identität des Spaltproduktes Chlormethyl-methylether wird nach beendeter Reaktion durch Zugabe eines Tropfens Chlormethyl-methylether, was zum Anwachsen der zugeordneten Signale führt, bewiesen.

Acylspaltung des Formamid-aminals 40 im ^1H -NMR-Spektrum

100 mg N-Diethylaminomethyl-N-methyl-formamid 40 werden in 1 ml CDCl_3 gelöst. Nach Aufnahme des Spektrums versetzt man mit der äquivalenten Menge Benzoylchlorid und beobachtet das Spektrum nach Anwärmen der Probe während zwei Stunden auf 50°C im Wasserbad. Die Identität der Spaltprodukte (siehe Seite 55) wird durch Zugabe der entsprechenden Substanzen zur Probe, was ein Anwachsen der zugeordneten Signale bewirkt, bewiesen.

Acylspaltung des Imin-amid-aminals 44 im ^1H -NMR-Spektrum

Man verfährt in der gleichen Weise wie oben mit 100 mg N-Diphenylmethylenaminomethyl-N-methylformamid 44 in 1 ml CDCl_3 und Zusatz von Acetylchlorid. Die Spaltung ist nach 6-8 Stunden bei 50°C (Wasserbad) beendet. Durch Zugabe der entsprechenden Substanzen (siehe Seite 57) wird die Identität der Spaltprodukte bewiesen.

Acylspaltung des Ketimin-N,N -acetals 10 ---

A. In der Kälte: Die Lösung von 0.02 Mol N-Diphenylmethylen-1-diethylamino-methylamin 10 in 100 ml wasserfreiem Ether wird auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 0.019 Mol Acetylchlorid in 20 ml Ether versetzt. Nach 10 Minuten saugt man den Niederschlag über eine Umkehrfritte ab und wäscht ihn noch zweimal mit trockenem Ether. Es handelt sich größtenteils um N-Diphenylmethylenaminomethyl-N,N-diethyl-amin-hydrochlorid 10b, wie der spektroskopische Vergleich ergibt. Nach Zugabe von 0.02 Mol Triethylamin zur Suspension des Salzes in Ether filtriert man ab, entfernt den Ether am Rotationsverdampfer und destilliert im Feinvakuum. Es gehen bei 122°C /0.01 Torr etwa 1.2 g des Ketimin-N,N-Acetals 10 über.

B. In der Siedehitze: Die Lösung von 0.02 Mol N-Diphenylmethylen-1-diethylamino-methylamin 10 in 100 ml wasserfreiem Ether wird in der Siedehitze mit 0.019 Mol Acetylchlorid in 20 ml Ether versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man über eine Umkehrfritte ab, wäscht das Salz noch zweimal mit wasserfreiem Ether und bewahrt unter trockenem Stickstoff auf. Nach dem ¹H-NMR-Spektrum handelt es sich um N,N-Diethyl-N-methylen-ammoniumchlorid .

Ausbeute: 2.30 g (95%)

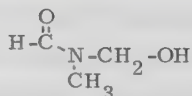
Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Bei dem übergehenden Öl (Sdp. 108°C/0.01 Torr) handelt es sich um N-Diphenylmethylen-acetamid, wie der Vergleich mit authentischem Material¹²⁾ ergibt.

Ausbeute: 4.25 g (95%)

Darstellung von N-Chlormethyl-N-methyl-formamid

41

N-Hydroximethyl-
N-methyl-form-
amid



Die Mischung von 0.1 Mol N-Methylformamid und 0.11 Mol Paraformaldehyd in einem Rundkolben mit aufgesetztem Steigrohr wird unter heftigem Rühren langsam mit einem Heizpilz erwärmt, bis die Suspension sich klärt. Nach dem Abkühlen wird mehrmals mit Ether geschüttelt und dekantiert. Dann entfernt man das Lösungsmittel im Feinvakuum. Im ^1H -NMR-Spektrum sind dennoch Reste von N-Methylformamid zu erkennen, die aber bei der weiteren Umsetzung nicht stören.

Sdp. Öl / Zersetzung

Ausbeute: 8.8 g (99%)

IR(Film) : 3100(OH), 2900(CH), 1660(C=O)

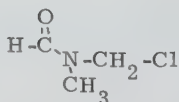
^1H -NMR($\text{CCl}_4/\text{D}_6\text{-DMSO}$): Wegen der Rotationshinderung der C-N-Bindung erscheinen jeweils zwei Signale.
 Rotationsform 1 (ca. 86%): 8.02(s, CH), 4.60(s, CH_2), 2.83(s, CH_3)
 Rotationsform 2 (ca 14%): 7.90(s, CH), 4.73(s, CH_2), 2.92(s, CH_3) 5.63(bt, OH)

$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$ (89.09)

Ber. C 40.44 H 7.92 N 15.72
 Gef. Mit N-Methylformamid verunreinigt

42

N-Chlormethyl-
N-methyl-form-
amid



Zum Rohprodukt von 41 wird unter Kühlung 0.11 Mol Thionylchlorid vorsichtig zugetropft. Man rührt noch weitere 20 Minuten

und entfernt dann im Wasserstrahlvakuum überschüssiges Thionylchlorid unter leichtem Erwärmen. Anschließend wird im Feinvakuum unter Zusatz von wasserfreiem Calciumchlorid destilliert. Unter Feuchtigkeitsausschluß aufzubewahren.

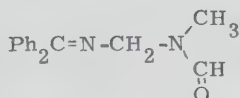
Sdp.	56 °C/ 0.1 Torr	Ausbeute: 9.45 g (88%)			
IR (Film)	:2900(CH), 1680(C=O)				
¹ H-NMR(CDCl ₃)	:Rotationsform 1 (ca. 65%): 8.27(s, CH), 5.30(s, CH ₂), 2.95(s, CH ₃)				
	Rotationsform 2 (ca. 35%): 8.05(s, CH), 5.17(s, CH ₂), 3.10(s, CH ₃)				
C ₃ H ₆ ClNO(107.54)	Ber.	C 33.51	H 5.62	N 13.02	
	Gef.	C 32.94	H 5.88	N 13.03	

Reaktion von 42 mit sekundären Aminen und Diphenylketimin

Die Lösung von 0.02 Mol N-Chlormethyl-N-methylformamid in 100 ml wasserfreiem Benzol wird unter Rühren mit 0.05 Mol Diethylamin in 20 ml Benzol versetzt und 30 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen saugt man den Niederschlag von Diethylamin-hydrochlorid ab, entfernt das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum und destilliert an der Ölpumpe. Man erhält 2.5 g (87%) N-Diethylaminomethyl-N-methyl-formamid (40) vom Sdp. 77°C/ 1 Torr.

44

N-Diphenylmethylen-aminomethyl-N-methyl-formamid



Man arbeitet analog obiger Vorschrift, jedoch mit 0.02 Mol Diphenylketimin und 0.022 Mol Triethylamin als Protonenfänger. Umkristallisation aus Benzol/Ether.

Schmp. 72°C

Ausbeute: 4.5 g (90%)

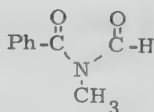
IR(KBr)

:3050(CH), 2900(CH), 1675(C=O), 1615(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃):Rotationsform 1(ca. 25%): 8.03(s, CH), 7.23(mc, Ph), 4.77(s, CH₂), 3.00(s, CH₃)
Rotationsform 2'(ca. 75%): 8.03(s, CH), 7.23(mc, Ph), 4.63(s, CH₂), 2.93(s, CH₃)C₁₆H₁₆N₂O(252.32)

Ber.	C 76.16	H 6.39	N 11.10
Gef.	C 76.19	H 6.45	N 11.17

 Darstellung von N-Formyl-N-methyl-benzamid 43

43N-Formyl-
N-methyl-
benzamid

Zu der Lösung von 0.02 Mol N-Methylformamid und 0.022 Mol Triethylamin in wasserfreiem Benzol werden 0.02 Mol Benzoylchlorid in 20 ml Benzol zugetropft. Nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluß läßt man abkühlen, saugt vom Triethylamin-hydrochlorid ab und entfernt das Benzol am Rotationsverdampfer. Das Öl kristallisiert aus Ether/Petrolether aus.

Schmp. 35°C

Ausbeute: 3.02 g (92%)

IR(Film)

:3050(CH), 2900(CH), 1725(C=O), 1665(C=O)

¹H-NMR(CDCl₃):9.03(s, CH), 7.52(s, Ph), 3.27(s, CH₃)C₉H₉NO₂(163.18)

Ber.	C 66.25	H 5.56	N 8.58
Gef.	C 65.95	H 5.59	N 8.56

Darstellung von Iminalen des Diphenylketimins

45

Bis-Diphenyl-
methylenamino-
methan



Die äquivalente Mischung von je 0,02 Mol Diphenylketimin und 1-Methoxy-N-diphenylmethylen-methylamin 3 wird auf dem Wasserbad unter Rühren zusammengeschmolzen. Dazu gibt man 0,5 ml Tetrafluoroborsäure-Etherat (54%) und beläßt bei maximal 55°C, bis ein gelblicher Kristallbrei entstanden ist (2-3 Stunden). Dieses Produkt ist schon relativ rein, kann aber durch Umkristallisation aus Acetonitril/Ether weiter gereinigt werden. (Schwach gelbe Kristalle)

Schmp. 135°C

Ausbeute: 7,12 g (95%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1610(C=N)

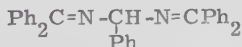
¹H-NMR(D6-Benzol): 7,90 u. 7,00(mc, Ph), 5,15(s, CH₂)

C₂₇H₂₂N₂ (374,49)

Ber.	C 86,60	H 5,92	N 7,48
Gef.	C 86,43	H 5,73	N 7,28

46

Bis-Diphenylmethylen-
amino-1-phenyl-methan



In einem 50 ml Spitzkolben gibt man zu einer Mischung von 0,02 Mol Diphenylketimin und 0,01 Mol Benzaldehyd-diethylacetal 0,5 ml Tetrafluoroborsäure-Etherat (54%). Über einen kurzen Luftkühler legt man Wasserstrahlvakuum an. Ein Pettigrohr verhindert Siedeverzüge. Unter Aufschäumen entweicht Ethanol und nach weiteren 1-2 Stunden bei 90°C (Ölbad) ist die Umsetzung beendet. Das nach dem Erkalten viskose Rohprodukt wird beim Versetzen mit Ether kristallin. Die Umkristallisation gelingt aus Acetonitril/Ether. (Schwach gelbe Kristalle)

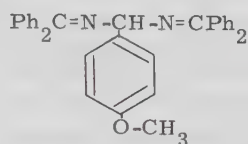
Schmp. 138°C

Ausbeute: 4.30 g (95%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1605(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.32(mc, Ph), 5.90(s, CH)C₃₃H₂₆N₂(450.59)

Ber.	C 87.97	H 5.81	N 6.21
Gef.	C 87.61	H 5.61	N 6.32

47Bis-diphenylmethylen-
amino-1-(4-methoxy-
phenyl)-methan

Schmp. 129°C

Ausbeute: 4.50 g (95%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1600(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.32(mc, Ph), 5.87(s, CH), 3.73(s, CH₃)C₃₄H₂₈N₂O(480.62)

Ber.	C 84.97	H 5.87	N 5.83
Gef.	C 84.98	H 5.90	N 5.85

Man verfährt nach obiger Vorschrift für 46 mit 0.01 Mol
Anisaldehyd-diethylacetal. (Schwach gelbe Kristalle)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von
Ketimin-N, S -acetalen (Iminoalkylierung)

In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler wird die Mischung von 0.02 Mol 1-Methoxi-N-diphenylmethylen-methylamin 3 in 100 ml wasserfreiem Benzol mit 0.022 Mol des Merkaptans und 0.5 ml Tetrafluoroborsäure-Etherat (54%) versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 0.022 Mol Triethylamin, erwärmt kurz und filtriert vom Salz ab. Nach dem Abziehen des Benzols am Rotationsverdampfer kann im Feinvakuum destilliert werden.

48

1-Ethylthio-
N-diphenylmethylen-
methylamin



Sdp. 146°C/0.02 Torr Ausbeute: 3.83 g (75%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1610(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.32(mc, Ph), 4.48(s, CH₂), 2.57(q, CH₂),
1.23(t, CH₃)

C₁₆H₁₇NS(255.38)

Ber.	C 75.25	H 6.70	N 5.38	S 12.55
Gef.	C 75.19	H 6.68	N 5.25	S 12.48

49

1-Propylthio-
N-diphenylmethylen-
methylamin



Sdp. 142°C/0.01 Torr Ausbeute: 4.31 g (80%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1610(C=N)

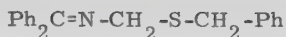
¹H-NMR(CDCl₃) : 7.32(mc, Ph), 4.63(s, CH₂), 2.67(t, CH₂),
1.57(mc, CH₂), 0.95(t, CH₃)

C₁₇H₁₉NS(269.41)

Ber.	C 75.79	H 7.11	N 5.20	S 11.90
Gef.	C 75.96	H 7.11	N 5.28	S 11.72

50

1-Benzylthio-
N-diphenylmethylen-
methylamin



Sdp. 210°C/0.02 Torr(Luftbad) Ausbeute: 4.76 g (75%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1615(C=N)

¹H-NMR(CCl₄) :7.32(mc, Ph), 4.23(s, CH₂), 3.88(s, CH₂)

C₂₁H₁₉NS(317.46)

Ber.	C	79.45	H	6.03	N	4.41	S	10.10
Gef.	C	78.91	H	6.20	N	4.24	S	10.78

51

1-Phenylthio-N-
diphenylmethylen-
methylamin



Sdp. 185°C/0.01 Torr Ausbeute: 3.95 g (65%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1615(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) :7.32(mc, Ph), 4.78(s, CH₂)

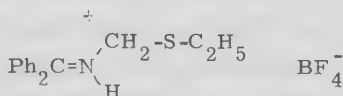
C₂₀H₁₇NS(303.43)

Ber.	C	79.17	H	5.65	N	4.62	S	10.57
Gef.	C	78.32	H	5.68	N	4.51	S	11.16

Darstellung von N-Ethylthiomethyl-N-diphenylmethylen-
ammonium-tetrafluoroborat

48a

N-Ethylthiomethyl-
N-diphenylmethylen-
ammonium-tetra-
fluoroborat



Die Lösung von 0.02 Mol 1-Ethylthio-N-diphenylmethylen-methylamin 48 in 50 ml wasserfreiem Benzol wird langsam unter heftigem Rühren mit 0.02 Mol Tetrafluoroborsäure-Etherat(54%) versetzt. Ölig anfallende Salze werden im Kühlschrank fest und können aus wasserfreiem Ether/Acetonitril umkristallisiert werden.

Schmp. 102°C

Ausbeute: 6.02 g (85%)

IR(CHCl₃) : 3200(=NH), 3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)
¹H-NMR(CDCl₃) : 11.67(bs, NH), 7.67(mc, Ph), 4.90(d, CH₂),
 2.87(q, CH₂), 1.22(t, CH₃)

C ₁₆ H ₁₈ BF ₄ NS(343.20)	Ber.	C 55.99	H 5.28	N 4.08	S 9.34
	Gef.	C 55.80	H 5.30	N 3.98	S 9.53

Iminoalkylierung von Alkoholen und Merkaptanen mit dem
quartären Ammoniumsalz 9a

Zu der Lösung von 0.02 At Natrium in 100 ml absolutem Methanol fügt man 0.02 Mol des betreffenden Merkaptans(im Falle von Methylmerkaptan kann auch das Natrium-thiomethylat in Methanol gelöst werden). Dazu gibt man 0.02 Mol N-Diphenyl-methylen-aminomethyl-N,N,N-trimethylammoniumjodid 9a und erwärmt 4 Stunden unter Rückfluß. Man fügt nach dem Erkalten 300 ml Wasser zu und schüttelt zweimal mit je 100 ml Ether aus. Die vereinigten Etherauszüge werden über Kaliumcarbonat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand im Feinvakuum destilliert.

53

1-Methylthio-N-diphenylmethylen-methylamin



Sdp. 127°C/0.05 Torr

Ausbeute: 3.14 g (65%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1615(C=N)

¹H-NMR(CCl₄) : 7.32(mc, Ph), 4.28(s, CH₂), 2.17(s, CH₃)

C₁₅H₁₅NS(241.38)

Ber. C 74.64 H 6.26 N 5.80 S 13.28

Gef. C 74.27 H 6.20 N 5.74 S 12.48

Zur Darstellung von Ketimin-N,O-acetalen arbeitet man wie oben beschrieben, in dem Alkohol, dessen Acetal man erhalten will. So erhält man beispielsweise mit Methanol nach 10 Stunden 2.70 g (60%) 1-Methoxy-N-diphenylmethylen-methylamin 3.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Addition von Diphenylketimin an aktivierte Acetylene

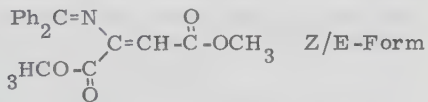
Zu 0.02 Mol des Acetylen-carbonesters (Acetylendicarbonsäure-dimethylester, Propiolsäure-ethylester oder Phenylpropiolsäure-ethylester) in 50 ml Methylenchlorid tropft man 0.02 Mol Diphenylketimin in 10 ml Methylenchlorid. Nach Beendigung der exothermen Reaktion läßt man noch eine Stunde bei Raumtemperatur stehen(im Falle des Adduktes an Propiolsäure-ethylester 55) erwärmt man noch 3 Stunden unter Rückfluß). Dann zieht man das Lösungsmittel im Feinvakuum ab und destilliert das Isomerengemisch an der Ölpumpe. Je nach Dauer der Erwärmung kann dabei schon das stabilere E-Isomere von 55 oder 56 auskristallisieren.

Die Isomerisierung wird durch Säurezusatz beschleunigt. Dazu erwärmt man das Rohprodukt etwa 1-2 Stunden unter Zugabe von 0.2 ml Essigsäure in Tetrachlorkohlenstoff und beobachtet die vollständige Isomerisierung anhand einer Probe des Ansatz im ^1H -NMR-Spektrum. Zur Neutralisation wird überschüssiges Triethylamin zugegeben, eingeeengt und mit Ether versetzt, falls nicht schon vorher das Triethylammoniumacetat ausfällt.

Die Umkristallisation gelingt aus Ether/Petrolether.

54

N-Diphenylmethylenamino-maleinsäure-(fumarsäure)-dimethylester



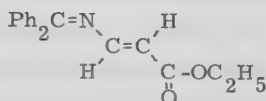
Sdp. $185^\circ\text{C}/0.01 \text{ Torr (Z/E)}$ Ausbeute: 5.50 g (85%)
(zitronengelbe hochviskose Flüssigkeit)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1710(C=O), 1635(C=C)
 $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$: 7.32(mc, Ph), E-Form: 5.85(s, CH), 4.02(s, CH₃), 3.97(s, CH₃) Z-Form: 4.77(s, CH), 3.72(s, CH₃), 3.58(s, CH₃)

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (323, 35) Ber. C 70.57 H 5.29 N 4.33
 Gef. C 70.66 H 5.55 N 4.27

55

3-(Diphenylmethylen-
 amino)-acrylsäure-ethyl-
 ester (E-Form)



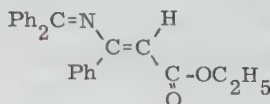
Sdp. $168^\circ\text{C}/0.2\text{ Torr}(\text{E}/\text{Z})$ Ausbeute: 5.31 g (95%)
 Schmp. 46°C (E-Form) (zitronengelbe Kristalle)

IR(Film) (E-Form): 3050(CH), 2900(CH), 1680(C=O), 1635(C=C)
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.32(mc, Ph), E-Form: 7.67(d, CH, J=14Hz), 6.03(d, CH, J=14Hz), Z-Form: 6.99(d, CH, J=9Hz), 5.00(d, CH, J=9Hz), beide: 4.08(q, CH₂), 1.22(t, CH₃)

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (279, 34) Ber. C 77.39 H 6.13 N 5.01
 Gef. C 77.42 H 5.99 N 4.97

56

3-(Diphenylmethylen-
 amino)-3-phenyl-
 acrylsäure-ethyl-ester
 (E-Form)



Sdp. $210^\circ\text{C}/0.2\text{ Torr}(\text{E}/\text{Z})$ Ausbeute: 6.11 g (90%)
 Schmp. 107°C (E-Form) (zitronengelbe Kristalle)

IR(KBr) (E-Form): 3050(CH), 2900(CH), 1680(C=O), 1625(C=C)
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.32(mc, Ph), E-Form: 5.37(s, CH), Z-Form: 4.93(s, CH), beide: (3.97(q, CH₂), 1.13(t, CH₃))

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (339, 44) Ber. C 81.10 H 5.96 N 3.94
 Gef. C 80.92 H 5.90 N 3.94

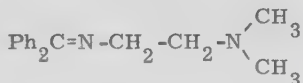
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kondensation von N,N-Dialkyl-ethylendiaminen mit Benzaldehyd, Formaldehyd und Benzophenon

Die äquimolare Mischung (0.02 Mol) von Ketoverbindung und N,N-Dialkyl-ethylendiamin in 100 ml Benzol wird am Wasserabscheider erhitzt, bis die berechnete Menge Wasser entfernt ist. Im Falle des Benzophenons setzt man 0.012 Mol 4-Toluolsulfonsäure als Katalysator hinzu. Man benötigt zur Abscheidung des Wassers zumeist 6-8 Stunden. Bevor hier das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen werden kann, ist einmal mit 100 ml 10-prozentiger Lauge und zweimal mit je 100 ml Wasser zu waschen und über Kalium-carbonat zu trocknen. Die N-Methylen-N', N'-dialkyl-ethylendiamine werden im Feinvakuum destilliert.

(Im Falle des Formaldehyds verwendet man die 35-prozentige wässrige Lösung)

58

N,N-Dimethyl-N'-diphenylmethylen-ethylen-diamin



Sdp. 125 °C/0.1 Torr

Ausbeute: 3.79 g (75%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)

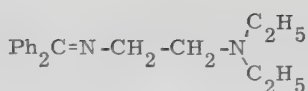
¹H-NMR(CCl₄) : 7.23(mc, Ph), 3.42(t, CH₂), 2.57(t, CH₂), 2.13(s, CH₃)

C₁₇H₂₀N₂ (252.36)

Ber.	C 80.91	H 7.99	N 11.10
Gef.	C 80.22	H 8.27	N 10.96

59

N, N-Diethyl-N'-
diphenylmethylen-
ethylen-diamin



Sdp. 125°C/0.01 Torr

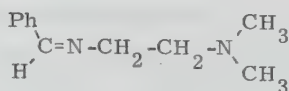
Ausbeute: 4.49 g (80%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N)
¹H-NMR(CCl₄) : 7.32(mc, Ph), 3.40(t, CH₂), 2.72(t, CH₂),
 2.43(q, CH₂), 0.92(t, CH₃)

C₁₉H₂₄N₂(280.42) Ber. C 81.38 H 8.62 N 9.98
 Gef. C 81.35 H 8.58 N 9.67

60

N, N-Dimethyl-N'-
phenylmethylen-
ethylen-diamin



Sdp. 65°C/0.02 Torr

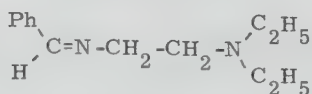
Ausbeute: 3.17 g (90%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1640(C=N)
¹H-NMR(CCl₄) : 8.23(bs, CH), 7.32(mc, Ph), 3.65(t, CH₂), 2.55
 (t, CH₂), 2.23(s, CH₃)

C₁₁H₁₆N₂(176.26) Ber. C 74.95 H 9.14 N 15.86
 Gef. C 73.93 H 9.16 N 16.22

61

N, N-Diethyl-N'-
phenylmethylen-
ethylen-diamin



Sdp. 155°C/12 Torr

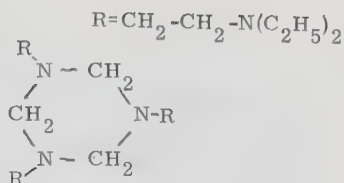
Ausbeute: 3.88 g (95%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1640(C=N)
¹H-NMR(CCl₄) : 8.18(bs, CH), 7.32(mc, Ph), 3.63(t, CH₂),
 2.70(t, CH₂), 2.55(q, CH₂), 1.02(t, CH₃)

C₁₃H₂₀N₂(204.32) Ber. C 76.42 H 9.86 N 13.71
 Gef. C 76.17 H 10.07 N 13.12

62

N, N, N -Tris-
(diethylaminoethyl)-
1, 3, 5-hexahydro-
triazin



Sdp. 210°C/20 Torr Ausbeute: 2.44 g (95%)

IR(Film) :2900(CH)

¹H-NMR(CCl₄) :3.27(s, CH₂), 2.37(mc, CH₂), 0.98(t, CH₃)

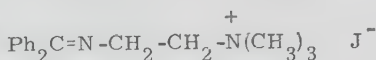
C ₂₁ H ₄₈ N ₆ (384, 63)	Ber.	C 65.57	H 12.57	N 21.84
	Gef.	C 65.48	H 12.70	N 22.01

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung der
Ethylendiamine mit Methyljodid

0.02 Mol des Ethylendiamins (58 - 60) werden mit 0.03 Mol Methyljodid in 100 ml Acetonitril versetzt (exotherme Reaktion!). Man erwärmt noch eine Stunde unter Rückfluß und fällt die Salze mit Ether aus. Aus Acetonitril/Ether kann umkristallisiert werden.

58a

N-2-(Diphenylmethylen-
amino)-ethyl-N, N, N-tri-
methyl-ammonium-jodid



Schmp. 154°C

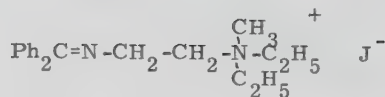
Ausbeute: 7.10 g (90%)

C₁₈H₂₃N₂(394, 30)

Ber.	C 54.83	H 5.87	N 7.10
Gef.	C 54.83	H 5.86	N 6.86

59a

N-2-(Diphenylmethylen-
amino)-ethyl-N,N-di-
ethyl-N-methyl-am-
monium-jodid



Schmp. 156°C

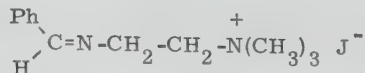
Ausbeute: 8.05 g (95%)

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2$ (422.35)

Ber.	C 56.87	H 6.44	N 6.63
Gef.	C 56.30	H 6.57	N 6.47

60a

N-2-(Phenylmethylen-
amino)-ethyl-N,N,N-
trimethyl-ammonium-
jodid



Schmp. 195°C

Ausbeute: 5.73 g (90%)

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2$ (318.20)

Ber.	C 45.29	H 6.01	N 8.80
Gef.	C 45.31	H 5.99	N 8.78

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Enimine
57 und 63 über eine HOFMANN-Eliminierung

Variante A: Man löst 0.02 Mol des quartären Ammoniumjodids 58a oder 59a in 100 ml wasserfreiem Ethanol und versetzt mit 0.02 Mol trockenem Silberoxid. Nach 3-4 stündigem Erhitzen am Rückfluß engt man auf ein Viertel des Volumens ein, versetzt mit 100 ml Ether und schüttelt zweimal mit je 200 ml Wasser aus. Die Etherphase wird über Kaliumcarbonat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Ausbeute : N-Diphenylmethylen-vinylamin 57 70%. (Nur für das Enimin 57 geeignet, mit dem Salz 60a erhält man nicht das Enimin 63 sondern das Aldimin-N,O-Acetal 65)

Variante B: 0.02 Mol des Ethylendiamins (58 - 61) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Dazu tropft man langsam 0.022 Mol Dimethylsulfat. Durch die exotherme Reaktion wird das Lösungsmittel auf etwa 50°C erhitzt. Dabei beläßt man noch etwa 20 Minuten und kühlt dann auf etwa 0°C ab. Jetzt fügt man in kleinen Portionen 0.022 Mol vom Paraffin befreites Natriumhydrid hinzu, ohne daß die Reaktion zu heftig wird (dies ist oft abhängig von der Qualität des benutzen Natriumhydrids). Nach 5-7 Stunden Rühren bei Raumtemperatur fügt man zuerst vorsichtig (Natriumhydrid), dann in größeren Anteilen 200 ml Wasser zu. Dieser Ansatz wird dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherauszüge werden zur Entfernung von Dimethylformamid nochmals mit je 200 ml Wasser zweimal ausgeschüttelt. Die Etherphase wird über Kaliumcarbonat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand im Feinvakuum destilliert.

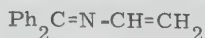
Variante C: Man arbeitet wie unter B, jedoch in Methylenchlorid. Bei der Zugabe des Dimethylsulfats darf das Lösungsmittel ins Sieden kommen. Zur Aufarbeitung werden wässrige und organische Phase getrennt, und aus der organischen Phase nach Trocknen über Kaliumcarbonat das Enimin aufgearbeitet.

Ausbeute: 90-95%

Achtung: Beide Enimine 57 und 63 sind thermolabil. Sowohl bei der Herstellung als auch beim Abziehen der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ist längeres Erwärmen der reinen Substanz zu vermeiden. Bei der Destillation verwendet man möglichst ein Luftbad (Heizpilz!)

57

N-Diphenylmethylene-
vinylamin



Sdp. $106^\circ\text{C}/0.05 \text{ Torr}$ Ausbeute: 3.73 g (90%) Var. B, C

IR(Film) : 3050(CH), 1610(C=N)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.32(mc, Ph), 6.90(q, CH), 5.63(s, CH), 4.92(d, CH)
(siehe auch Seite 89)

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}(207.28)$

Ber.	C 86.97	H 6.32	N 6.75
Gef.	C 86.82	H 6.32	N 6.98

63

N-Phenylmethylene-
vinylamin



Sdp. $66^\circ/0.8 \text{ Torr}$ Ausbeute: 2.49 g (95%) Var. B, C

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1602(C=N)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.23(bs, CH), 7.32(mc, Ph), 6.91(q, CH), 5.48(d, CH), 5.00(d, CH) (siehe auch Seite 96)

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}(131.18)$

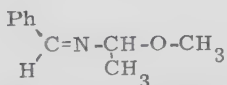
Ber.	C 82.40	H 6.91	N 10.67
Gef.	C 82.26	H 7.00	N 9.93

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Addition von Alkoholen
und Thioalkoholen an Enimine (Iminoalkylierung)

0,02 Mol des flüssigen Enimins (57 oder 63) werden mit etwa 5-10 ml des absoluten Alkohols oder Thioalkohols gemischt. Zu dieser gekühlten Mischung gibt man eine katalytische Menge Essigsäure (wasserfrei), indem man einen schmalen Spatel zuerst in die Essigsäure, dann in die Reaktionsmischung taucht. Im Falle des N-Phenylmethylen-vinylamins 63 bewahrt man über Nacht im Kühlschrank auf, sonst bei Raumtemperatur. Dann versetzt man mit überschüssigem Triethylamin zur Neutralisation der Säure, versetzt mit 100 ml Ether und schüttelt zweimal mit je 200 ml Wasser aus. Die über Kaliumcarbonat getrocknete Etherphase wird am Rotationsverdampfer eingeengt, und das Acetal im Feinvakuum destilliert, oder aus Ether/Petrolether umkristallisiert.

64

1-Methoxy-N-phenyl-
methylen-ethylamin



Sdp. $65^\circ\text{C}/0.02 \text{ Torr}$

Ausbeute: 1.55 g (95%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1640(C=N), 1110(C-O)

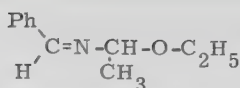
$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$: 8.35(bs, CH), 7.32(mc, Ph), 4.70(dq, CH),
3.28(s, CH_3), 1.33(d, CH_3)

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}(163.22)$

Ber.	C 73.58	H 8.02	N 8.58
Gef.	C 73.95	H 8.38	N 8.41

65

1-Ethoxy-N-phenyl-
methylen-ethylamin



Sdp. 70°C/0.2 Torr

Ausbeute: 1.51 g (85%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1640(C=N), 1110(C-O)

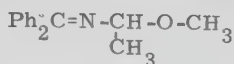
$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$:8.45(bs, CH), 7.32(mc, Ph), 4.83(dq, CH),
3.52(mc, CH_2), 1.43(d, CH_3), 1.23(t, CH_3)

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}(177.25)$

Ber.	C 74.54	H 8.53	N 7.90
Gef.	C 74.67	H 8.57	N 8.14

66

1-Methoxy-N-di-
phenylmethylen-
ethylamin



Schmp. 66°C

Ausbeute: 2.03 g (85%)

IR(KBr) :3050(CH), 2900(CH), 1620(C=N), 1090(C-O)

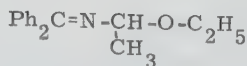
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:7.32(mc, Ph), 4.60(q, CH), 3.30(s, CH_3),
1.30(d, CH_3)

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}(239.32)$

Ber.	C 80.30	H 7.16	N 5.85
Gef.	C 80.21	H 7.22	N 5.99

67

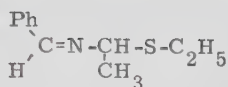
1-Ethoxy-N-di-
phenylmethylen-
ethylamin



Diese Verbindung ist identisch mit der Nr. 6 aus Diphenylketimin
und 1-Chlor-diethylether.

68

1-Ethylthio-N-
phenylmethylen-
ethylamin



Sdp. 98°C/0.01Torr

Ausbeute: 1.64 g (85%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1635(C=N)

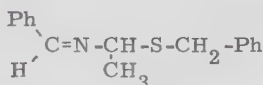
¹H-NMR(CCl₄) :8.35(bs, CH), 7.32(mc, Ph), 4.63(dq, CH),
2.40(q, CH₂), 1.53(d, CH₃), 1.17(t, CH₃)

C₁₁H₁₅NS(193.31)

Ber.	C 68.34	H 7.82	N 7.24	S 16.58
Gef.	C 68.37	H 7.82	N 7.85	S 15.97

69

1-Benzylthio-N-
phenylmethylen-
ethylamin



Sdp. 142°C/0.02 Torr

Ausbeute: 2.04 g (80%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1640(C=N)

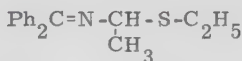
¹H-NMR(CCl₄) :8.20(bs, CH), 7.32(mc, Ph), 4.50(dq, CH),
3.60(s, CH₂), 1.50(d, CH₃)

C₁₆H₁₇NS(255.38)

Ber.	C 75.25	H 6.71	N 5.48	S 12.56
Gef.	C 75.67	H 7.22	N 5.36	S 12.36

70

1-Ethylthio-N-
diphenylmethylen-
ethylamin



Sdp. 132°C/0.01 Torr

Ausbeute: 2.16 g (80%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1615(C=N)

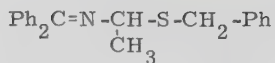
¹H-NMR(CCl₄) :7.32(mc, Ph), 4.60(q, CH), 2.47(q, CH₂),
1.47(d, CH₃), 1.08(t, CH₃)

C₁₇H₁₉NS(269.41)

Ber.	C 75.79	H 7.11	N 5.20	S 11.90
Gef.	C 75.90	H 7.08	N 5.05	S 11.78

71

1-Benzylthio-N-
diphenylmethylen-
ethylamin



Sdp. 174°C/0.02 Torr

Ausbeute: 2.82 g (85%)

IR(Film) :3050(CH), 2900(CH), 1610(C=N)

¹H-NMR(CCl₄) :7.32(mc, Ph), 4.53(q, CH), 3.73(s, CH₂),
1.42(d, CH₃)

C₂₂H₂₁NS(331.48)

Ber. C 79.72 H 6.39 N 4.23 S 9.67

Gef. C 79.77 H 6.61 N 4.34 S 9.45

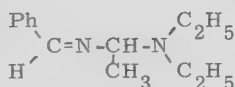
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Addition von sekundären
Aminen an N-Phenylmethylen-vinylamin 63

Die Mischung von 0.02 Mol N-Phenylmethylen-vinylamin 63 mit 0.022 Mol des sekundären Amins wird mit einer Spur Eisessig (z.Bsp.: mit Eisessig getränkter Papierschnitzel) unter Kühlung auf etwa 0°C versetzt und über Nacht im Kühlschrank belassen. Dann entfernt man überschüssiges Amin im Feinvakuum.

Bei der versuchten Destillation entstanden zahlreiche Zersetzungsprodukte.

72

1-Diethylamino-N-phenylmethylen-ethylamin

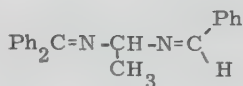


Sdp.	Zersetzung!	Ausbeute:	(nicht bestimmt)
IR(Film)	:3050(CH), 2900(CH), 1640(C=N)		
¹ H-NMR(CCl ₄)	:8.20(bs, CH), 7.32(mc, Ph), 4.13(bq, CH), 2.63(mc, CH ₂), 1.30(d, CH ₃), 1.03(t, CH ₃)		
C ₁₃ H ₂₀ N ₂ (204.32)	Ber.	C 76.42 H 9.86 N 13.71	
	Gef.	Wegen Zersetzung bei Raumtemperatur keine Bestimmung möglich	

Darstellung eines Iminals aus N-Phenylmethylen-vinylamin
und Diphenylketimin

73

1-Diphenylmethylen-
amino-1-phenylmethylen-
amino-methan



Eine äquimolare Mischung von 0.02 Mol N-Phenylmethylen-vinylamin 63 und Diphenylketimin 1 wird mit einer Spur Eisessig versetzt (getränkter Papierschnitzel) und über Nacht im Kühlschrank belassen. Das viskose Öl kristallisiert zumeist schon beim Anreiben mit Ether durch. Durch Umkristallisation aus Acetonitril/Ether ist es zu reinigen.

Schmp. 103°C

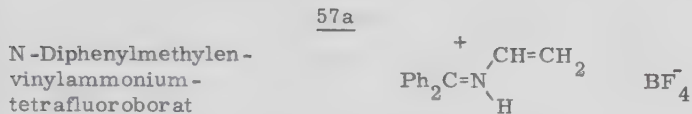
Ausbeute: 5.00 g (80%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1640(C=N), 1610(C=N)

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.40(d, CH), 7.32(mc, Ph), 5.03(dq, CH),
1.47(d, CH₃)
C₂₂H₂₀N₂(312.42)

Ber.	C 84.58	H 6.45	N 8.96
Gef.	C 84.19	H 6.53	N 9.15

Protonierung von N-Diphenylmethylen-vinylamin 57 mit HBF_4



Die Lösung von 0.02 Mol N-Diphenylmethylen-vinylamin 57 in 20 ml wasserfreiem Benzol wird unter heftigem Rühren mit 0.02 Mol Tetrafluoroborsäure-etherat (54%) versetzt. Nach 30 Minuten dekantiert man vom Niederschlag ab, der, falls ölig, im Kühlschrank durchkristallisiert. Nach dem Waschen mit wasserfreiem Ether trocknet man im Feinvakuum und bewahrt unter trockenem Stickstoff auf

Schmp. 160°C

Ausbeute: 5.00 g (85%)

^1H -NMR(D3-Acetonitril): 7.80(mc, Ph), 7.05(q, CH), 5.95(q, CH_2)

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BF}_4\text{N}$ (295.09)

Die Identität des Salzes 57a wurde durch Deprotonierung mit Triethylamin in wasserfreiem Benzol zum N-Diphenylmethylen-vinylamin 57 und spektroskopischen Vergleich festgestellt.

Hydrolyse von N-Diphenylmethylen-vinylamin 57

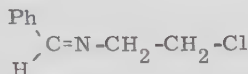
A. Mit Mineralsäuren: 1.00 g N-Diphenylmethylen-vinylamin 57 werden in einer 10-prozentigen Schwefelsäure (oder Salzsäure) Ethanol/Wasser (1:1) - Mischung gelöst und auf dem Wasserbad 20 Minuten bei 40°C erwärmt. Danach neutralisiert man mit Lauge, versetzt mit überschüssigem Wasser und ethert zweimal aus. Nach dem Abziehen des Ethers verbleibt Benzophenon vom Schmelzpunkt 48°C (IR: C=O 1670 cm⁻¹). Zum Nachweis des Acetaldehyds setzt man ein doppelt u-förmig gebogenes Rohr (Gärrohr) auf, das mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinreagenz nach ORGANIKUM⁶⁵⁾ gefüllt ist. Nach längerem Erwärmen scheiden sich darin Kristalle vom Schmelzpunkt 168°C ab (identisch mit authentischem Material).

B. Unter Katalyse mit Eisessig: 1.00 g N-Diphenylmethylen-vinylamin 57 werden in Acetonitril/Wasser (1:1) gelöst und mit einer Spur Eisessig (getränktes Filterpapier) versetzt. Nach 30-Minuten bei 40°C versetzt man mit überschüssiger 1-prozentiger Lauge und ethert aus. Nach dem Abziehen des Ethers verbleibt Benzophenon (siehe A.). Diphenylketimin, das unter denselben Bedingungen durch das ¹H-NMR-Spektrum und das IR-Spektrum bei einem Blindversuch mit Diphenylketimin 1 noch nachzuweisen ist, fehlt.

Darstellung von 2-Chlor-N-phenylmethylen-ethylamin

74

2-Chlor-N-phenyl-ethylamin



In einem 250 ml Rundkolben wird die Lösung von 0.02 Mol 2-Chlorethylamin-hydrochlorid in 10 ml Wasser unter Kühlung mit einer 10-prozentigen Kalilauge neutralisiert. Man fügt 0.022 Mol Benzaldehyd und 100 ml Benzol hinzu und erhitzt am Wasserabscheider, bis alles Wasser übergegangen ist. Die Benzolphase wird vom Salz dekantiert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Den Rückstand destilliert man im Feinvakuum. Vorsicht vor Hautkontakt mit dem 2-Chlor-ethylamin und dessen Reaktionsprodukten!

Sdp.	90°C/0.8 Torr	Ausbeute: 3.19 g (95%)
IR(Film)	:3050(CH), 2900(CH), 1640(C=N)	
¹ H-NMR(CCl ₄)	:8.18(bs, CH), 7.32(mc, Ph), 3.77(mc, CH ₂)	
C ₉ H ₁₀ ClN(167.64)	Ber.	C 64.48 H 6.01 N 8.35
	Gef.	C 64.35 H 6.03 N 8.28

Eliminierung zum N-Phenylmethylen-vinylamin 63

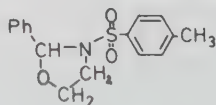
Die Lösung von 0.02 Mol N-Phenylmethylen-2-chlor-ethylamin in 50 ml Dimethylformamid wird mit 0.022 Mol Natriumhydrid versetzt und 12-15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man arbeitet wie bei der HOFMANN-Eliminierung auf (Seite 161). Ausbeute an N-Phenylmethylen-vinylamin 63 90%.

Darstellung von 3-(4-Methyl-phenyl)-sulfonyl (bzw.)-methansulfonyl-
2-phenyl-1,3-oxazolidin 77 und 78

Die Lösung von 0.02 Mol 2-Phenylmethylenamino-ethanol 75 in 100 ml getrocknetem Chloroform(ethanolfrei!) wird mit 0.022 Mol Pyridin und dann unter Kühlung mit 0.022 Mol 4-Toluolsulfonsäure-chlorid bzw. Methansulfonylchlorid in 20 ml Chloroform versetzt. Man rührt 4-5 Stunden, und schüttelt dann die organische Phase dreimal mit je 100 ml Wasser aus. Nach dem Trocknen des Chloroforms über Calciumchlorid wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus Acetonitril/Ether gereinigt.

77

3-(4-Methyl-phenyl)-sulfonyl-
2-phenyl-1,3-oxazo-
lidin



Schmp. 138°C

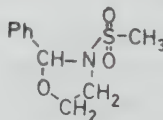
Ausbeute: 3.64 g (60%)

IR(KBr) :3050(CH), 2900(CH), 1340(SO₂), 1160(SO₂)
¹H-NMR(CDCl₃) :7.40(mc, Ph), 6.33(s, CH), 3.60(mc, CH₂),
2.45(s, CH₃)
C₁₆H₁₇NO₃S(303.38)

Ber.	C 63.34	H 5.64	N 4.61	S 10.56
Gef.	C 63.46	H 5.59	N 4.45	S 10.51

78

3-Methylsulfonyl-
2-phenyl-1,3-oxaz-
olidin



Schmp. 82°C

Ausbeute: 2,95 g (65%)

IR(KBr) : 3050(CH), 2900(CH), 1330(SO₂), 1150(SO₂)
¹H-NMR(CDCl₃) : 7.40(mc, Ph), 6.28(s, CH), 3.83(mc, CH₂),
 2.85(s, CH₃)

C ₁₀ H ₁₃ NO ₃ S(227.28)	Ber.	C 52.84	H 5.76	N 6.16	S 14.10
	Gef.	C 52.76	H 5.81	N 6.00	S 13.97

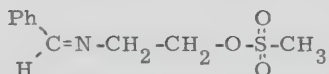
Darstellung des Oxazolidins 77 über das Sulfonamid als
 unabhängige Synthese zum Strukturbeweis

0.02 Mol N-(2-Hydroxi-ethyl)-4-methyl-benzolsulfonsäure-
 amid⁹²⁾ werden mit 0.022 Mol Benzaldehyd in 100 ml
 Benzol am Wasserabscheider erhitzt. Nach beendeter
 Reaktion zieht man das Benzol am Rotationsverdampfer ab
 und erhält 4,5 g (75%) 3-(4-Methyl-phenyl)-sulfonyl-2-phenyl-
 1,3-oxazolidin 77.

Darstellung von 2-(N-Phenylmethylen)-aminoethanol-methyl-
sulfonsäure-ester 79 über Methansulfonylchlorid

79

2-(N-Phenylmethylen)-
aminoethanol-methyl-
sulfonsäure-ester



Eine Lösung von 0.02 Mol 2-Phenylmethylenamino-ethanol 75 und 0.022 Mol Triethylamin in 100 ml wasserfreiem Benzol wird tropfenweise mit 0.022 Mol Methansulfonylchlorid in 20 ml Benzol versetzt. Man rührt noch eine Stunde und saugt dann das Triethylammonium-hydrochlorid über eine Fritte ab und entfernt das Benzol am Rotationsverdampfer. Den öligen Rückstand kann man im Feinvakuum von letzten Lösungsmittelresten befreien.

Bei einem Destillationsversuch im Feinvakuum zeigt sich ab etwa 80-100°C die Zersetzung unter Braunfärbung und Verharzung an.

Sdp. Öl, nicht unzersetzt destillierbar Ausbeute: 4.40 g (95%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1645(C=N)

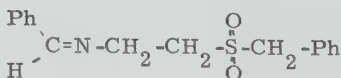
¹H-NMR(CDCl₃) : 8.20(d, CH), 7.32(mc, Ph), 4.43(t, CH₂), ä
3.80(dt, CH), 2.87(s, CH₃)

C ₁₀ H ₁₃ NO ₃ S(227.28)	Ber.	C 52.85	H 5.77	N 6.16	S 14.11
	Gef.	C 52.80	H 5.90	N 6.12	S 13.35

(Rohprodukt!)

80

2-(N-Phenylmethylen)-
aminoethanol-benzyl-
sulfonsäure-ester



Man verfährt wie oben angegeben, jedoch mit 0,022 Mol Benzylsulfonylchlorid. Umkristallisation aus Acetonitril/Ether.

Schmp. 138°C

Ausbeute: 5.46 g (90%)

IR(KBr) :3050(CH), 2900(CH), 1640(C=N)

¹H-NMR(CDCl₃) :8.27(t, CH), 7.32(mc, Ph), 4.37(t, CH₂),
4.27(s, CH₂), 3.77(dt, CH₂)

C₁₆H₁₇NO₃S(303.38)

Ber.	C	63.34	H	5.64	N	4.61	S	10.56
Gef.	C	62.78	H	5.52	N	4.74	S	10.64

Eliminierung des Sulfonsäure-esters 79 zum N-Phenylmethylen-vinylamin 63

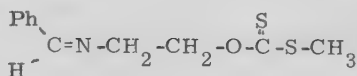
Die Lösung von 0.02 Mol 2-(N-Phenylmethylen)-aminoethanol methylsulfonsäure-ester 79 in 50 ml Dimethylformamid wird mit 0.022 Mol Natriumhydrid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man arbeitet wie bei der HOFMANN-Eliminierung auf (Seite 161).

Ausbeute an N-Phenylmethylen-vinylamin 63 75%.

Darstellung eines Xanthogensäure-esters als Vorstufe

81

O-(N-phenylmethylen-
2-aminoethyl)-S-methyl-
dithiocarbonat



Zu 0.02 Mol 2-Phenylmethylenamino-ethanol 75 in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan wird in Anteilen 0.022 Mol vom Paraffin befreites Natriumhydrid gegeben. Nach 30 Minuten, wenn die Wasserstoffentwicklung abgeklungen ist, tropft man langsam 0.022 Mol Schwefelkohlenstoff in 20 ml Dichlormethan zu und rührt bei Raumtemperatur weitere 30 Minuten. Beim Zutropfen von 0.03 Mol Methyljodid kann die Mischung ins Sieden kommen. Dabei scheidet sich Natriumjodid ab. Zur Vervollständigung läßt man über Nacht stehen. Nach dem Abfiltrieren des Salzes und Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer destilliert man im Feinvakuum.

Sdp. 146°C/0.02 Torr

Ausbeute: 3.59 g (75%)

IR(Film) : 3050(CH), 2900(CH), 1645(C=N), 1210(C=S)
¹H-NMR(CCl₄) : 8.20(t, CH), 7.32(mc, Ph), 4.80(t, CH₂), 3.90
 (t, CH₂), 2.47(s, CH₃)

C ₁₁ H ₁₃ NOS ₂ (239.36)	Ber.	C 55.19	H 5.47	N 5.85	S 26.79
	Gef.	C 55.94	H 5.61	N 5.50	S 26.24

Elimination zum N-Phenylmethylen-vinylamin 63

Der Xanthogensäure-ester 81 wird in einem Rundkolben unter Rühren mit einem Magnetrührer im Feinvakuum erhitzt. Zwischen Rundkolben und Claisenaufsatz schaltet man einen Rückflußkühler, den man mit Wasser von ca. 80°C beschickt. Im Verlaufe von etwa zwei Stunden Destillation gehen etwa 30-Prozent als Enimin 63 über. Das Destillat ist verunreinigt mit unbekannten Substanzen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) N.Kreutzkamp, H.Meerwein u. R.Stroh in Methoden der org. Chem. (Houben-Weyl), Bd. V/4, S. 688f, Thieme, Stuttgart 1960.
- 2) A.Padwa, Chem.Rev. 1977, 37.
- 3) A.Padwa u. J.Smolanoﬀ, J.C.S. Chem.Comm. 1973, 342.
- 4) J.P.Anselme, W.Fischer u. N.Koga, Tetrahedron 25, 89 (1969).
- 5) P.L.Pickard u. T.L.Tolbert, J.Org.Chem 26, 4886 (1961).
- 6) L.T.Fieser u. A.M.Seligmann, J.Am.Chem.Soc. 61, 136 (1939).
- 7) P.L.Pickard u. D.J.Vaughan, J.Am.Chem.Soc. 72, 876 (1950).
- 8) J.B.Culbertson, J.Am.Chem.Soc. 73, 4818 (1951).
J.W.Smith in The Chemistry Of The Carbon-Nitrogen Double Bond, S. 237, Intersc. Publish., London 1970.
- 9) H.R.Christen, Grundlagen der org. Chemie, S. 350, Sauerländer, Aarau 1970.
- 10) T.Cuvigny u. P.Hullot, C.R.Acad.Sci.Ser.C 272, 862 (1971).
- 11) H.B.Kagan, A.Horeau u. Y.H.Suen, Bull.Soc.Chim.Fr. 1965, 1457.
- 12) J.E.Benfield, Aust.J.Chem. A1 1948, 330.
- 13) L.Summers, Chem.Rev. 1955, 301.
- 14) a) H.Böhme, E.Mundlos u. O.E.Herboth, Chem.Ber. 90, 2003 (1957).
b) H.Böhme u. K.Hartke, Chem.Ber. 93, 1305 (1969).
- 15) H.Böhme, Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 1610 (1936).
- 16) G.Sielberger in Methoden der org. Chem. (Houben-Weyl), Bd XI/1, S. 24, Thieme, Stuttgart 1957.
- 17) F.M.Litterscheid u. K.Thimme, Liebigs Ann.Chem. 334, 1 u. 49 (1904).
- 18) F.Sachs, Ber.dtsch.chem.Ges. 1898 3290.
- 19) A.Einhorn, Liebigs Ann.Chem. 343, 232 (1905).
- 20) J.H.Burckhalter, V.C.Stephens u. L.A.Hall, J.Am.Chem.Soc. 74, 3868 (1952).

- 21) V.C.Barry, J.G.Belton, J.F.O Sullivan u. D.Twomey, J.Chem.Soc. 1956 , 3347.
- 22) H.Hellmann u. G.Opitz, α -Aminoalkylierung, S. 72, Verlag Chemie, Weinheim 1960.
- 23) M.Tramontini, Synthesis, 1973 , 703.
- 24) P.G.Harrison, J.Chem.Soc. 1972, 130.
- 25) a) H.Böhme u. M.Haake in H.Böhme u. H.G.Viehe Advances In Organic Synthesis, Vol.9, Iminium Salts In Organic Synthesis, S. 131, J.Wiley&Sons, New York 1976.
b) H.Böhme u. N.Kreutzkamp, Sitzber. Ges.Beförd.Ges. Naturw.Marburg 76, 3 (1953).
- 26) H.Böhme, Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 248 (1941)
- 27) U.Schöllkopf, G.J.Lehmann, J.Paust u. H.D.Härtl, Chem.Ber. 97, 1527 (1964).
- 28) D.Y.Curtin u. J.W.Hauser, J.Org.Chem. 27, 3474 (1962).
- 29) H.Günther, NMR-Spektroskopie, S. 240ff, Thieme, Stuttgart 1973.
- 30) H.Kessler, Angew.Chem. 82, 237 (1970).
- 31) G.Binsch, E.L.Eliel u. H.Kessler in 30), Fußnote S. 238.
- 32) D.Y.Curtin, E.J.Grubbs u. C.G.McCarty, J.Am.Chem.Soc. 88, 2775 (1966).
- 33) H.Kessler u. D.Leibfritz, Chem.Ber. 104, 2143 (1971).
- 34) F.E.Fleischer, N.Sung u. S.Hawkinson, J.Phys.Chem. 72, 4311 (1968); C.A. :70 62153f.
- 35) E.B.Vul u. G.M.Lobanova, Kristallografiya, 12(3), 411 (1967). C.A.: 67 94820a (1967).
- 36) F.Strohbusch, Tetrahedron 28, 1915 (1972).
- 37) G.W.Buchanan, G.M.Montaudo u. P.Finocchiaro, Can.J.Chem. 51, 1053 (1969).
- 38) R.v.d.Linde, J.W.Dornseiffen, J.U.Veenland u. T.J.deBoer, Spektrochim.Acta 25, 374 (1969).
- 39) P.Breslow, L.Kaplan u. D.LaFolette, J.Am.Chem.Soc. 90, 4056 (1968).
- 40) a) H.E.Zaugg, Synthesis 1970, 49.
b) H.E.Zaugg, Org.Reactions 14, 126 (1965).

- 41) H.Böhme u. A.Sickmüller, Chem.Ber. 110, 208 (1977).
- 42) H.Böhme u. D.Eichler, Chem.Ber. 100, 2131 (1967).
- 43) H.Böhme, K.Hartke u. A.Müller, Chem.Ber. 96, 595 (1963).
- 44) G.Zinner, W.Kliegel, W.Ritter u. H.Böhlke, Chem.Ber. 99, 1678 (1966).
- 45) B.S.Challis u. J.A.Challis in S.Patai The Chemistry Of Amides, Interscience Publishers, S. 761 ff. London 1970.
- 46) K.Hartke u. M.Wolff, persönliche Mitteilung.
- 47) H.Möhrle u. P.Spillmann, Tetrahedron 26, 4895 (1970).
- 48) wie 29), S. 240ff.
- 49) O.Bayer in Methoden der org. Chem. (Houben-Weyl), Bd VII/1, S 454, Thieme, Stuttgart 1954.
- 50) B.Samuel u. K.Wade, J.Chem.Soc A 1969 1742.
- 51) O.Bayer in Methoden der org. Chem. (Houben-Weyl), Bd VII/1, S. 423, Thieme, Stuttgart 1954.
- 52) wie 22), S. 1.
- 53) wie 22), S. 103.
- 54) wie 22), S. 187.
- 55) H.R.Snyder u. E.L.Eliel, J.Am.Chem.Soc. 70, 1703 (1948).
- 56) D.H.Aue u. D.Thomas, J.Org.Chem. 40, 2360 (1975).
- 57) T.Umemoto, T.Kawashima, Y.Sakata u. S.Misumi, Tetrahedron Lett. 1975 463.
- 58) A.Padwa, J.K.Rasmussen u. A.Tremper, J.C.S.Chem.Comm. 1976 10.
- 59) A.Hassner, J.O.Currie, A.S.Steinfeld u. R.F.Atkinson, J.Am.Chem.Soc. 95, 2982 (1973).
- 60) R.D.Partos u. K.W.Ratts, J.Am.Chem.Soc. 88, 4996 (1966).
- 61) T.Kauffmann, E.Köppelmann u. H.Berg, Angew. Chem. 82, 138 (1970).
- 62) H.G.Viehe u. Z.Janousek in 27) S. 387.
- 63) M.Baumgarth, Chemiker-Ztg. 100, 515 (1976).
- 64) C.Moreu u. G.Mignonac, C.R.Acad.Sci. 158, 1395 (1914).

- 65) Autorenkollektiv, Organikum, S. 422ff, 9.Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1970.
- 66) R.Huisgen, B.Giese u. H.Huber, Tetrahedron Lett. 1967 1883.
- 67) B.Giese u. R.Huisgen, Tetrahedron Lett. 1967 1889.
- 68) R.Huisgen, K.Herbig A.Siegl u. H.Huber, Chem.Ber. 99, 2526 (1966).
- 69) W.E.Truce u. D.G.Brady, J.Org.Chem. 31, 3543 (1966).
- 70) E.Winterfeldt u. H.Preuss, Chem.Ber. 30, 1298 (1965)
- 71) J.E.Dolfini, J.Org.Chem. 30, 1298 (1965).
- 72) K.Herbig, R.Huisgen u. H.Huber, Chem.Ber. 99, 2546 (1966).
- 73) H.Bastian in Methoden der org. Chem (Houben-Weyl), Bd. XI/2, S. 227ff, Thieme, Stuttgart 1958.
- 74) wie 73), S. 245.
- 75) wie 65), S. 245ff.
- 76) wie 65), S. 269.
- 77) S.Bell, G.L.Conklin u. S.J.Childress, J.Am.Chem.Soc. 85, 2868 (1963).
- 78) J.F.Walker, Formaldehyde, S. 361, Reinhold Publish., Chapman&Hall, London 1964.
- 79) wie 65), S. 231.
- 80) M.Okawara, Y.Veno (Mitsubishi Chem. Ind. Co. Ltd) Japan Kokai 7396,520(Cl16B82); C.A. 80, 95920P, (1974).
- 81) R.I.Fryer, D.Winter u. L.H.Sternbach, J.Heterocycl.Chem. 4, 355 (1967).
- 82) A.Dehnel, J.P.Finet u. G.Lavielle, Synthesis 1977 474.
- 83) T.Kauffmann, U.Koch, F.Steinseifer u. A.Nahrenhorst, Tetrahedron Lett. 1977 3341.
- 84) wie 9), S. 132.
- 85) wie 65), S. 256.
- 86) L.W.Daasch u. U.E.Hanninen, J.Am.Chem.Soc. 72, 3637 (1950).

- 87) G.Opitz, Angew.Chem. 79, 161 (1967)
- 88) wie 65), S. 270
- 89) F.Straus u. H.Heinze, Liebigs Ann.Chem, 493, 203 (1932)
- 90) C.R.Hauser u. D.Lednicer, J.Org.Chem. 24, 46 (1959)
- 91) A.L. vanGeet, Anal.Chem. 40, 2227 (1968)

TABELLARISCHER LEBENSLAUF

5.3.1949	geboren in Büderich, Kreis Wesel, als zweites Kind des Gärtnermeisters Josef Ingendoh und seiner Ehefrau Maria, geb. Schürmann
1955 - 1959	Besuch der Volksschule in Büderich und Oberhausen-Sterkrade
1959 - 1965	Besuch der Friedrich-Ebert-Realschule in Oberhausen-Sterkrade
1965 - 1967	Besuch des Aufbauzweiges für Realschulabsolventen am Novalis-Gymnasium in Oberhausen
5.7.1967	Abitur
1967 - 1969	Apothekerpraktikum in der Berg- und Hütten-Apotheke in Duisburg-Walsum
19.9.1969	Pharmazeutisches Vorexamen in Düsseldorf
1970 - 1973	Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn
April 1973	Pharmazeutisches Staatsexamen
1.6.1973	Approbation als Apotheker
1973 - 1975	Studium der Chemie an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn
ab 1.4.1975	Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Pharmazeutische Chemie in Marburg/Lahn Beginn der vorliegenden Dissertation unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. H. Böhme
4.2.1976	Diplom im Fach Chemie

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren:

AURICH, BERNDT, BÖHME, BÜSING, DEHNICKE, EBEL,
EGER, FOLLMANN, FÖRSTERLING, HAAKE, HARTKE,
HOFFMANN, IPAKTSCHI, KATING, KADENBACH, KINDL,
KORANSKY, LIST, NULTSCH, OTTO, SCHMITZ, SCHWEIG,
SEITZ, STUKE, UNTERHALT, WALCHER, WILLUHN

